

UNIVERSITE DE PARIS

Année 1963

FACULTE DE MEDECINE

N°

11

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Marianne TOULY, née STROMWASSER

née le 3 Septembre 1934 à COLMAR (Haut-Rhin)

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Soutenue publiquement le

L'AMITRIPTYLINE EN PSYCHIATRIE

Président de thèse : Mr Jean DELAY, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS

Année 1963

FACULTE DE MEDECINE

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Marianne TOULY, née STROMWASSER

née le 3 Septembre 1934 à COLMAR (Haut-Rhin)

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Soutenue publiquement le

L'AMITRIPTYLINE EN PSYCHIATRIE

Président de thèse : Mr Jean DELAY, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
1er ASSESSEUR	Gaston CORDIER
2 ^e ASSESSEUR	Paul CASTAIGNE

1. - PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
 Anatomie pathologique
 Anesthésiologie
 Biochimie médicale
 Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
 Biologie médicale
 Cancérologie médicale et sociale
 Embryologie
 Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)
 Histologie
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine du Travail
 Médecine légale
 Microbiologie (Bactériologie et virologie)
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie respiratoire
 Pathologie et thérapeutique générale
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physiologie et pathologie obstétricale
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Thérapeutique
 Thérapeutique appliquée

MM.

DELMAS (A.)
 DELARUE (J.)
 BAUMANN (J.)
 JAYLE (M.-F.)
 SCHAPIRA (G.)
 CHAILLEY-BERT (P.)
 FAUVERT (R.)
 BERNARD (J.)
 TUCHMANN (H.)
 JOANNON (P.)
 GIROUD (A.)
 BOYER (J.)
 DESOILLE (H.)
 DEROBERT (L.)
 FASQUELLE (R.)
 BRUMPT (L.-C.)
 LAURENCE (G.)
 N...
 MERKLEN (F.-P.)
 N...
 TURIAF (J.)
 BOUDIN (G.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 LEPAGE (F.)
 DOGNON (A.)
 DJOURNO (A.)
 DESGREZ (H.)
 CAUCHOIX (J.)
 CONTE (M.)
 LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale
 Biologie médicale
 Hygiène et médecine préventive
 Pharmacologie
 Physiologie
 Physique médicale

DESGREZ (P.)
 POLONOVSKI (J.)
 BOURLIERE (F.)
 DEPARIS (M.)
 LEVY (Mlle J.)
 PARROT (J.)
 KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Cochin	ABOULKER (P.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENÈGRE (J.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	MERGER (R.)
Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	DOMART (A.)
Séméiologie médicale	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Necker)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	



MM.

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)
----------------	---

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) Professeur sans chaire
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) Professeur sans chaire ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), Maître de conférences NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) Professeur sans chaire CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. Maître de conférences BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUEH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), Professeur sans chaire MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), Professeur sans chaire BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)

Maladies infectieuses	BASTIN (R.), Professeur sans chaire DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LÉVY (J.) MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
Pathologie chirurgicale	GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.), Professeur sans chaire MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)

MM.

	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
Pathologie médicale	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DEJOURS (P.), Professeur sans chaire
Physiologie	DURAND (J.)
	GIRARD
	HUGELIN (A.)
	SCHERRER (J.)
	CHANTEUR (J.)
	GOUGEROT (L.), Maître de conférences
Physique médicale	Professeur sans chaire
	GREMY (F.) Maître de conférences
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.) Maître de conférences
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
	DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	Professeur sans chaire

MM.

Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Prof. sans chaire
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Professeur sans chaire

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean DELAY

Membre de l'Académie Française

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES DE LA SEINE

Monsieur le Docteur BERTRAND

Monsieur le Docteur LECONTE

Monsieur le Docteur TRILLAT

Monsieur le Docteur MIGNOT

Monsieur le Docteur RONDEPIERRE

Qui nous ont permis de profiter
sans compter de leur enseignement
et de leur expérience.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A MES PARENTS

En témoignage de ma
profonde affection.

A MON MARI

A MA FAMILLE

A MES AMIS

L'AMITRIPTYLINE EN PSYCHIATRIE

INTRODUCTION

Depuis 1957 qui marque la découverte presque simultanée de l'iproniazide et de l'imipramine, la chimiothérapie s'est enrichie d'un grand nombre de drogues antidépressives. On les classe généralement en deux groupes : les inhibiteurs de monoaminoxydase et les non-inhibiteurs de la monoaminoxydase dont l'imipramine est le premier représentant. La recherche de nouveaux produits se justifie par le fait qu'aucun antidépresseur ne s'est montré capable jusqu'à présent de guérir toutes les dépressions, que certains antidépresseurs ont montré des effets secondaires redoutables, que par ailleurs certaines rechutes d'états dépressifs se montrent résistantes au médicament antérieurement favorable. Il est donc nécessaire d'élargir l'éventail des produits disponibles.

Les recherches actuelles se font vers un médicament qui se montre un antidépresseur authentique et efficace, qui cependant ne réactive pas certains aspects associés à la dépression proprement dite, essentiellement l'anxiété, et qui par ailleurs développe le moins possible d'effets secondaires. L'amitriptyline est un de ces derniers produits. Chimiquement, pharmacologiquement et cliniquement, elle s'apparente aux thymoleptiques tels que l'imipramine, mais conserve cependant à un degré cliniquement utile des effets plus propres aux neuroleptiques. C'est également un produit donnant peu d'effets secondaires et présentant une toxicité faible. Depuis 1960 les expérimentations ont été nombreuses, le plus souvent satisfaisantes, et l'on peut dès à présent tenter une synthèse de ces travaux.

Notre étude essaiera de dégager à travers la chimie, la pharmacologie et la clinique ce qui fait l'intérêt de l'amitriptyline par rapport aux antidépresseurs déjà connus.

Les études pharmacologiques malgré leur intérêt sur le plan théorique ne permettent guère que d'espérer une action sur le plan clinique et il est très fréquent qu'en cette matière les espoirs soient déçus. De nombreux expérimentateurs essaient de dégager parmi les nombreux procédés d'étude pharmacodynamique des tests véritablement utilisables de l'activité antidépressive mais jusqu'alors ils ne permettent pas une prévision quantitative de l'efficacité clinique.

Quant à l'étude chimique, il est bien évident qu'une parenté structurale n'est pas garante d'une efficacité clinique comparable.

C'est donc finalement à la clinique qu'il faut s'en remettre et c'est elle qui reste notre source majeure d'informations sur l'activité antidépressive.

Notre étude personnelle porte sur 129 cas. Elle a été pratiquée en service libre. Ceci explique la répartition nosologique de nos malades. Les dépressions chroniques ne s'y rencontrent pas, par exemple, et les dépressions névrotiques et réactionnelles sont en grande majorité. Parmi ces 129 cas, nous ne donnerons ici que les observations qui nous semblent particulièrement significatives à propos de tel ou tel point exposé.

ETUDE CHIMIQUE

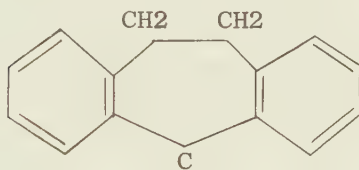
Il s'agit du CHLORHYDRATE d'AMITRIPTYLINE;
chlorhydrate de 5-(3-diméthyl-aminopropylidène)-dibenzo
(a-d)-(1-4)cycloheptadiène.

Se présente sous la forme de cristaux blancs,
solubles à 196, 197 °C, soluble dans l'eau au taux de
20 mg/100 cc.

Le poids moléculaire est de 313,85.

La formule empirique : C 20 H23 NHCl.

La formule structurale étant :

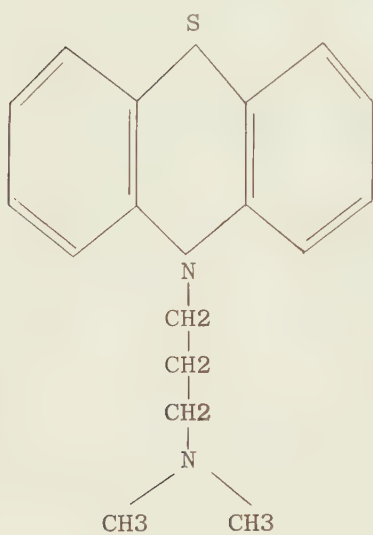


11 CH-CH2-CH2 N (CH3)2, HCL

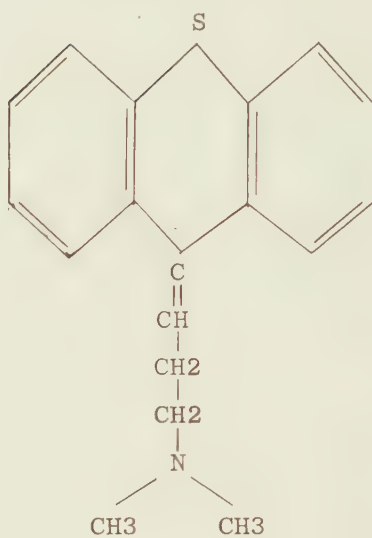
Si on compare les formules de l'imipramine, de la chlorpromazine et du chlorprothixène avec celle de l'amitriptyline, on constate que cette dernière diffère du chlorprothixène en ce que le soufre est remplacé par une liaison éthylène, qui transforme le cycle hexagonal en cycle heptagonal; elle diffère de l'imipramine (chlorhydrate de 10-11 dihydro-5-(3-diméthyl-aminopropyl)5H-dibenzo(b,f) azépine, en ce que, dans l'imipramine, le noyau central heptagonal est l'azépine, l'azote remplaçant le carbone non saturé du noyau cyclo-heptadiène de l'amitriptyline.

La structure est donc très proche de l'imipramine. Une comparaison des modèles moléculaires montre des ressemblances dans la géométrie tridimensionnelle de ces molécules, en ce qui concerne les angles entre les composants des noyaux cycliques et les relations de la chaîne latérale du cycle heptagonal. Une autre similitude est retrouvée dans les densités électroniques au voisinage des points d'attache des chaînes latérales.

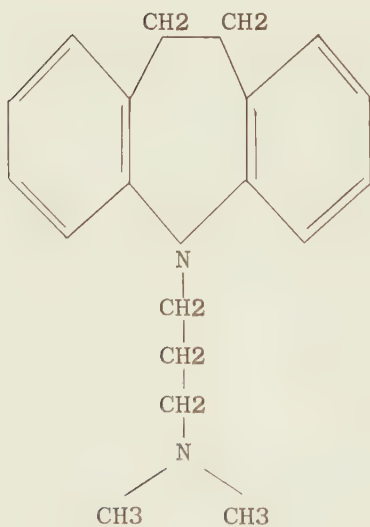
Chlorpromazine



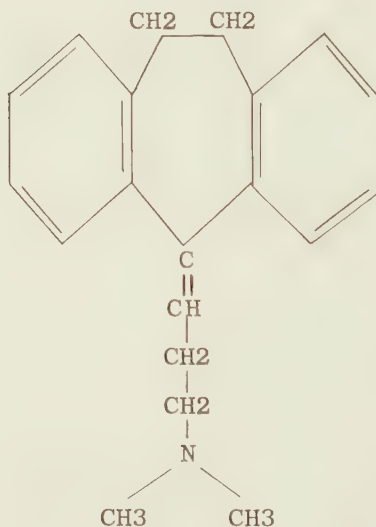
Chlorprothixène



Imipramine



Amitriptyline



METABOLISME

L'amitriptyline est rapidement absorbée chez les chiens après administration orale.

Chez le lapin, après administration i.v., le taux plasmatique croît rapidement et atteint un sommet après 30 minutes puis tombe. Le produit ne peut plus être retrouvé 15 heures après, ce qui indique un métabolisme rapide.

La distribution dans les différents tissus indique une concentration sélective de l'amitriptyline plus élevée dans les poumons, les reins, le cerveau, la rate et le coeur.

L'altération biochimique de l'amitriptyline dans l'organisme se fait par monodémethylation de la chaîne azotée latérale, hydroxylation des carbones du cycle heptagonal central et glycuco-conjugaison.

TOXICITE

Toxicité aiguë

Chez la souris DL 50 :	280 mg/kg per os
	29 mg/kg i.v.

Chez le rat blanc DL 100 :	100 mg/kg intrapéritonéale
	40 mg/kg i.v.

Dans la phase préagonique le tableau est marqué par ataxie, insuffisance respiratoire, perte de l'activité générale, flaccidité des membres postérieurs, perte des réflexes de redressement et mouvements cloniques.

Toxicité chronique

Etudiée chez le chien. Des doses de 20 à 40 mg/kg administrées de 7 semaines à 6 mois n'ont donné aucune modification pathologique dans les tissus et organes des animaux.

Ces doses sont de 10 à 20 fois supérieures au maximum recommandé en clinique humaine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

On a étudié les effets de l'amitriptyline sur le S.N.C. et sur le système autonome. Les effets sur le S.N.C. ont été étudiés en particulier par l'électro-encéphalographie et par les techniques d'apprentissage. Les travaux les plus importants sur ces points sont ceux de Vernier (Réf. 92 et 93).

EFFETS CENTRAUX

- Effets électro-encéphalographiques

Chez les chats non anesthésiés sous curarisation et respiration artificielle, l'amitriptyline a été injectée en intraveineuse.

L'effet majeur est un ralentissement de l'activité électrique spontanée qu'on interprète habituellement comme un effet dépresseur.

A des petites doses, 0,2 mg/kg environ, on n'obtient que ce ralentissement mais à des doses plus grandes de l'ordre d' 1 mg/kg on a également diminution des réponses d'alerte évoquées par bruits et pincements. A des doses encore plus élevées on assiste à l'abolition complète des réponses d'alerte.

Quant aux potentiels corticaux spécifiques, ils ne sont pas diminués de façon significative aux doses non léthales.

On obtient des résultats qualitativement semblables avec la chlorpromazine mais celle-ci est environ 3,5 fois plus puissante que l'amitriptyline à cet égard.

Ainsi les effets de l'amitriptyline sur l'activité cérébrale corticale peuvent être considérés comme de type dépressif mais de façon sélective sur certaines fonctions seulement.

Des études ont également été faites chez des singes à l'aide d'électrodes chroniques, les singes ayant subi un apprentissage d'évitement (type de Sidman).

A une dose de 0,1 mg/kg i.v. on note un léger ralentissement du tracé cérébral spontané sans changement sur le plan du comportement.

Avec 1 mg/kg, il y a ralentissement plus net de l'activité EEG spontanée, l'activation évoquée par le stimulus d'alarme est retardée, est plus courte, tandis que le taux de réponses est légèrement augmenté indiquant un effet perturbant.

Avec 3 mg/kg, outre le ralentissement marqué de l'EEG spontané, il y a perte nette de l'éveil EEG au stimulus d'alarme et diminution de la réponse EEG au pincement.

Le comportement est également notablement affecté avec augmentation de la latence de réponse, baisse du taux de réponses et les singes recevaient des chocs parce qu'ils ne répondaient pas au stimulus auditif d'avertissement.

D'une façon générale, l'action de l'amitriptyline était semblable à celle de la chlorpromazine sur l'EEG et le comportement d'évitement mais trois fois moins puissante.

L'imipramine donne également des effets semblables mais elle est légèrement moins active que l'amitriptyline à cet égard.

L'augmentation du taux de réponses (à des doses moyennes) a été interprétée comme indiquant une action anticholinergique. Sur le S.N.C., ce type de changement étant beaucoup moins important avec la chlorpromazine mais noté avec la scopolamine.

- Effets sur le comportement

Les études sont multiples, utilisant rats, singes, pigeons, avec différentes techniques d'apprentissage. Chez les animaux d'expérimentation, l'effet de l'amitriptyline est légèrement tranquillisant et semble être sélectif. A des doses fortes, l'animal est gêné pour éviter les stimuli déplaisants, de même son comportement est perturbé dans les apprentissages faisant intervenir des intervalles de temps fixes. Mais il reste capable de réactions de fuite.

Aux doses comparables à celles utilisées en clinique les modes normaux de réponse ne sont pas perturbés.

L'effet perturbant de l'amitriptyline sur les apprentissages temporels pourrait être rattaché à une activité anticholinergique.

- Action anticonvulsivante

L'amitriptyline modifie la crise de l'électrochoc et les convulsions du pentétrizol chez la souris mais n'influence pas les convulsions de la strychnine.

Elle agit seulement sur la phase tonique des crises.

Dans le type et le degré de cette activité anticonvulsivante, elle est semblable à la diphénylhydantoïne et plus active que la triméthadione.

A noter que l'imipramine a également une activité anticonvulsivante mais moins forte.

- Potentialisation barbiturique

Des doses de 10 mg/kg chez la souris suffisent à prolonger l'anesthésie barbiturique. Il n'y a cependant pas de sédation appréciable si l'amitriptyline est donnée avant les barbituriques. L'imipramine a la même action mais elle est moins active. Le mécanisme d'action est encore obscur mais il semble qu'on puisse le rapprocher de celui de la chlorpromazine.

- Action sur la sérotonine cérébrale

L'administration d'amitriptyline aux doses de 10 mg/kg en intrapéritonéale une fois par jour pendant trois jours ne change pas le taux de la sérotonine cérébrale.

Le mécanisme de l'action dépressive présentée n'est donc pas le même que celui de la dépression résérpinique qui semble se faire par l'intermédiaire d'une baisse de la sérotonine.

Nous avons vu jusqu'à présent des effets qui rapprochent l'amitriptyline des neuroleptiques mais l'amitriptyline possède également des effets stimulants.

Cet effet antidépresseur est très difficile à saisir en expérimentation animale. C'est pourquoi on étudie d'une part les actions sur l'animal qui ont une certaine relation avec l'action antidépressive chez l'homme, d'autre part, celles qui dans l'expérimentation pharmacologique sont caractéristiques des produits antidépresseurs mais dont la signification en ce qui concerne l'action sur l'homme est encore obscure.

On a étudié (Réf. 12) l'action antagoniste de l'amitriptyline sur un produit possédant un effet sédatif ressemblant à celui de la réserpine. Il s'agit d'un produit en expérimentation Ro 4. 1284 dont la formule est 2-hydroxy-2 éthyl 3 isobutyl, 9-10 diméthoxy 1, 2, 3, 4, 6, 7 hexahydro 11 bH - benzo (a) chinolizine.

Cette substance renforce l'action narcotique de l'éthanol chez les souris. La prémédication avec

l'amitriptyline diminue fortement cet effet, ceci étant très net et plus marqué qu'avec l'imipramine, si l'amitriptyline est donnée à une dose de 40 mg/kg en S.C. huit à seize heures avant. Au contraire, si l'amitriptyline est donnée juste avant, il y a renforcement de la sédation. Le virage à l'excitation qui avait été noté avec les IMAO n'a jamais été observé chez les souris. Mais chez les rats une dose de 40 mg/kg en intrapéritonéale administrée au moins six heures avant le Ro 4. 1284 (10 à 20 mg/kg S.C.) donne dans certains cas une excitation motrice durable. Le même effet a été noté avec l'imipramine.

La même expérimentation chez le chat donne également à la place de la sédation réserpinique avec myosis et ptosis, de l'excitation.

A des doses de 10 mg/kg en S.C. l'amitriptyline renforce l'action excitante centrale de la méthamphétamine chez les souris. Il faut des doses de 40 mg/kg pour au contraire diminuer cette action.

L'activité anticataleptique de l'amitriptyline a également été étudiée dans le but de trouver des actions permettant de distinguer qualitativement les antidépresseurs des neuroplégiques (Réf. 100).

Les produits cataleptiques étudiés étaient la chlorpromazine, la prochloperazine, le chlorprothixène, la bulbocapnine, la réserpine et la perphénazine.

La benzédrine servait d'antagoniste standard.

L'amitriptyline agit comme antagoniste de tous les produits cataleptiques sauf la réserpine. Alors que l'imipramine n'agit pas non plus sur la catalepsie de la bulbocapnine.

1 mg/kg d'amitriptyline suffit pour diminuer la catalepsie du témentil, l'amitriptyline se montre dix fois plus puissante que l'imipramine dans cette action.

Dans les essais sur chlorpromazine - chlorprothixène et perphénazine, l'amitriptyline se montre également plus efficace que l'imipramine. Il est à noter que les tranquillisants tels que méprobamate et chlórdiazépoxýde n'ont pas d'action anticataleptique.

EFFETS PERIPHERIQUES

Ces actions sont classées en actions anticholinergiques, antihistaminiques et antisérotonine.

- Actions anticholinergiques (Réf. 73)

L'amitriptyline bloque les réponses dépressives à la stimulation de l'extrémité périphérique du nerf vague et à l'injection d'acétylcholine chez le chien anesthésié.

Des doses de 2 à 6 mg/kg i.v. produisent seulement un blocage modéré de ces réponses. Ceci suggère que cet agent n'est pas particulièrement actif à cet égard. Cette conclusion est étayée par le fait que ce produit est beaucoup moins actif que l'atropine dans la dilatation des pupilles de la souris (1/5 environ).

L'amitriptyline a cependant une activité anticholinergique plus puissante que celle de l'imipramine.

Cette action anticholinergique est atropine-like, en ce sens qu'elle n'affecte que les effets de type muscarinique.

- Actions antihistaminiques

L'amitriptyline bloque les réponses vasodépressives de l'histamine chez le chien anesthésié et est antagoniste de l'action contracturante de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye. Elle prévient l'asthme provoqué par les aérosols d'histamine chez le cobaye. Pour cette dernière action des doses de 0,05 mg/kg en intrapéritonéale assurent la protection. (Le degré de protection apporté contre les effets mortels de l'aérosol

d'histamine à des doses adéquates approche de celui de la chlorphéniramine qui est l'un des antihistaminiques les plus puissants). L'imipramine est également antihistaminique mais est considérablement moins active à cet égard.

- Actions antisérotonine et anti-adrénergiques

L'amitriptyline est antagoniste de l'action contracturante de la sérotonine sur l'utérus isolé du rat et bloque la réaction pressive de cette substance chez le chien anesthésié.

L'action antisérotonine chez le chien est accompagnée par une diminution presque parallèle de la réponse pressive à l'adrénaline et une légère augmentation de l'action pressive de la noradrénaline, surtout à des doses faibles.

L'imipramine est également capable d'annuler l'action pressive de la sérotonine chez le chien mais les effets pressifs de l'adrénaline ne sont pas réduits et il y a potentialisation plus grande de la noradrénaline.

Les agents anti-adrénergiques classiques bloquent les effets de la sérotonine à des doses beaucoup plus grandes que celles suffisant pour bloquer les réponses de l'adrénaline. Pour l'amitriptyline les effets antisérotonine et anti-adrénergiques sont parallèles. Cette différence suggère que l'amitriptyline pourrait posséder une activité antisérotonine spécifique. Ceci étant étayé par le fait que l'amitriptyline en dose i.v. élevée de 6 mg/kg agit de façon faiblement inhibitrice contre l'adrénaline et les autres réponses (nicotine, stimulation centrale du vague) qui sont facilement bloquées par les agents anti-adrénergiques.

L'action antisérotonine se manifeste aussi par l'aptitude à inhiber l'oedème provoqué par injection locale de sérotonine. Des doses sous-cutanées de 3 à 27 mg/kg sont nécessaires et même des doses plus hautes ne sont que partiellement efficaces.

L'action antisérotonine de l'amitriptyline n'est donc pas une action prédominante.

- Actions cardio-vasculaires

L'amitriptyline ne donne pas d'effets significatifs sur le système cardio-vasculaire. Ceci est montré par les changements de TA et de l'ECG chez les chiens anesthésiés.

L'administration rapide de 2 mg/kg i.v. donne une petite chute de TA suivie immédiatement par une petite élévation. L'effet global a lieu entre 2 et 8 minutes après l'administration. Une dose plus élevée de 4 mg/kg i.v. donne seulement une chute transitoire qui revient au niveau normal en 10 minutes. Il y a également tendance à l'accélération des pulsations, probablement réflexe, pendant la période d'hypotension, mais pas de modification du tracé électro-cardiographique.

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX

Les expérimentations sur le pylore ligaturé du rat montrent une action antisécrétoire significative de l'amitriptyline.

L'examen du contenu gastrique, acidité libre et acidité totale, montre que l'amitriptyline est efficace à des doses intrapéritonéales de 16 mg/kg et se montre ainsi cinq fois moins puissante que l'atropine pour réduire la sécrétion gastrique.

L'action est prédominante sur l'acidité gastrique et moins marquée sur le volume du contenu stomacal.

Le mode d'action de cette activité gastro-intestinale est encore à élucider car l'on suggère qu'il pourrait être autre qu'un effet anticholinergique périphérique.

*

* *

Notons en dernier lieu une étude intéressante sur l'antagonisme à la YOHIMBINE, destinée à trouver un test différentiel pour les "anxiolytiques" et antidépresseurs qui serait mieux corrélé avec les faits cliniques que les expérimentations antérieures (Réf. 57).

La yohimbine provoque chez les sujets des effets végétatifs associés à des effets psychiques simulant un état anxieux. Ils montraient de la tension et une expression faciale anxieuse, devenaient inquiets, irritables, et ressentient des sensations d'impatience et d'inquiétude.

De plus, le degré des changements aussi bien psychiques que végétatifs était bien corrélé avec le niveau basal de la réactivité émotionnelle.

Chez les chiens conscients, la yohimbine donne un état semblable à l'anxiété, avec élévation marquée de la TA et des pulsations, tremblements généralisés du corps.

Dans les expérimentations, les observations portent sur pulsations, réponses oculaires, piloérection, salivation, vomissements et diarrhée, mesurés sur une échelle en trois points indiquant les degrés d'effet. De même, les effets sur le comportement sont notés : degré de sédation, inquiétude, état d'alerte, anxiété, aboiement, comportement perturbé et tremblements du corps.

L'amitriptyline a été étudiée comparativement à la chlorpromazine (0,5 mg/kg), chlordiazépoxide (5 mg/kg), azobarbital (10 mg/kg), méprobamate (5 mg/kg), isoprénaline (2,5 mg/kg), amitriptyline (1,5 mg/kg). Les différents produits sont injectés en i.v. 15 minutes avant l'injection de yohimbine à 0,5 mg/kg.

L'imipramine et l'amitriptyline potentialisent les effets de la yohimbine, augmentent sensiblement l'augmentation de TA et les changements de comportement.

Bien que l'injection initiale de ces produits donne une sédation sensible comme les agents "anxiolytiques", on a ainsi une procédure capable de bien les en distinguer.

Au terme de cette étude pharmacologique, nous voyons donc que l'amitriptyline, dérivé de l'imipramine, s'en rapproche beaucoup sur ce plan mais qu'elle se montre à bien des égards d'une activité supérieure, essentiellement d'ailleurs en ce qui concerne les aspects dépressifs centraux. C'est là ce qu'on a appelé la composante psycholeptique d'action de l'amitriptyline, composante évidemment de faible importance quand on la compare aux neuroleptiques véritables.

Les études pharmacologiques ont également tenté de trouver un mécanisme d'action en ce qui concerne l'effet antidépresseur. Les hypothèses recourent celles émises à propos de l'imipramine. On en trouve essentiellement deux; celle proposée par Sigg : ces produits exercent leurs effets antidépresseurs par sensibilisation du système nerveux central aux actions des "transmetteurs" neuro-humoraux, surtout de la noradrénaline. Il base cette hypothèse sur le fait que l'action pressive périphérique de la noradrénaline est potentialisée par l'imipramine et plus faiblement il est vrai par l'amitriptyline. Cette action pourrait également intervenir au niveau central. Ceci tendrait d'ailleurs à proposer un mécanisme assez similaire aux deux groupes d'antidépresseurs, IMAO et non IMAO. Une objection importante est faite à cette hypothèse c'est qu'il n'y a guère de travaux établissant que la noradrénaline puisse être un transmetteur neuro-humoral central ou qu'elle ait une action antidépressive sur le cerveau. L'autre hypothèse est étayée par les faits suivants :

Les deux agents, comme nous l'avons vu, exercent des effets dépresseurs sur l'électro-encéphalogramme et le comportement bien qu'ils soient moins puissants que les phénothiazines à cet égard. Si à la base de la dépression clinique, il y a implication de mécanismes neuroniques hyperactifs, comme le laisse supposer l'anxiété et l'agitation parmi les symptômes du syndrome dépressif, alors l'action antidépressive de l'imipramine et de l'amitriptyline pourrait résulter d'un effet dépresseur hautement sélectif. (Ceci pouvant être relié au fait que les plus actifs des antidépresseurs du groupe des IMAO dépriment également fortement comportement et électro-encéphalogramme).

ARTICLE SUR L'ÉLECTRO-ENCEPHALOGRAMME CHEZ L'HOMME (1952, 15-16)

Les études faites conduisent en général au fait qu'il y a peu de modifications électro-encéphalographiques et ce fait est dû à ce qu'il n'y a aucune corrélation entre l'effet clinique et les modifications du tracé. Nous examinons ici de façon plus détaillée les résultats obtenus par Monsieur KERNSTEN et ses collaborateurs car ils nous paraissent avoir été faits d'une manière plus systématique, portant en particulier sur le plus grand nombre de cas, portant aussi bien sur des traces perturbées que normales, en expérimentation aiguë et chronique.

- En expérimentation aiguë

Chez des épileptiques sur 33 cas il trouve :

- 1° aggravations
- 2° améliorations
- 3° absence de modifications.

Les aggravations sont de nature variable : apparition de pointes-ondes typiques, Pointes isolées anormales, et excitation de phase. Jones lève très en delta ou des lentes de grande amplitude à localisation focale. Aggravation des anomalies préexistantes.

Les améliorations consistent le plus souvent en un enrêlage de l'activité alpha préexistante, qui devient plus stable et plus régulière.

Régression des bouffées de rythmes lents de fréquence theta et delta.

Chez les non épileptiques dans les troubles du caractère et du comportement, il y a le plus souvent une amélioration des traces.

Dans les états dépressifs et schizophréniques les modifications sont peu significatives.

- En expérimentation chronique

Chez les épileptiques, l'amitriptyline modifie la plupart des tracés, les aggravations constatées étant souvent importantes mais transitoires. Chez les non épileptiques présentant des troubles du caractère et du comportement il y avait le plus souvent aggravation du tracé en début de traitement.

Chez les déprimés modification de même ordre qu'en expérimentation aiguë : légère augmentation d'amplitude avec baisse de fréquence.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que comme nous le verrons au chapitre clinique, il y a aucune espèce de corrélation clinique et électro-encéphalographique. Il y a même chez les épileptiques en particulier une amélioration clinique avec aggravation électro-encéphalographique.

De ces études on peut conclure de toute façon que l'amitriptyline n'est certainement pas épileptogène.

EFFET DE L'AMITRIPTYLINE SUR LE REFLEXE CONDITIONNE CHEZ L'HOMME (Réf. 3)

L'hypothèse a été émise que la dépression pourrait être un état d'inhibition résultant d'une excitation supramaximale. On a voulu vérifier cette hypothèse par la technique des réflexes conditionnés en utilisant des stimuli différentiels. On a constaté qu'effectivement chez les malades déprimés, la capacité de former des réflexes conditionnés est significativement réduite. L'étude du réflexe psycho-galvanique conditionné montrait réduction en amplitude, perte de la différenciation entre les stimuli excitateurs et inhibiteurs avec renversement paradoxal des réponses en ce que les stimuli inhibiteurs évoquaient des réponses plus grandes que les stimuli excitateurs. Il y avait également renversement paradoxal

de la réponse et éveil électro-encéphalographique en ce qu'une hypersynchronie survenait au lieu de la désynchronisation habituelle. Il était donc intéressant d'étudier les modifications survenant sous traitement.

L'amitriptyline donne une réduction significative des réponses mais augmentation du degré de différenciation. On ne note pas avec l'amitriptyline l'effet en deux temps provoqué par l'électrochoc c'est-à-dire extinction de l'activité réflexe conditionnée suivie d'une augmentation avec tendance à améliorer la différenciation. Contrairement aux IMAO et à l'imipramine, l'amitriptyline apporte également une diminution significative de la durée du réflexe. On relie ce fait à ce qu'en clinique cette drogue tend généralement plutôt à diminuer l'anxiété. L'amitriptyline semble donc ici aussi occuper une position intermédiaire entre imipramine et chlorpromazine. On ne sait pas si l'on mesure dans cette expérience un effet central ou une manifestation périphérique d'un effet central mais il est possible que l'effet inhibiteur de la drogue sur le réflexe psycho-galvanique conditionné puisse être obtenu par blocage de l'hypothalamus antérieur et libération de l'hypothalamus postérieur. Les décharges de l'hypothalamus antérieur vers le cortex pourraient ainsi également être réduites et il y aurait par là augmentation du seuil pour certaines réponses corticales en particulier celles impliquées dans les états dépressifs.

EFFET DE L'AMITRIPTYLINE SUR LES PERFORMANCES DES SUJETS FATIGUES (Réf. 44)

L'amitriptyline n'est pas un agent antifatique. A une dose unique, elle a des effets tranquillisants qui s'accompagnent d'effets défavorables sur les performances.

TECHNIQUES D'ETUDE

Les techniques les plus fréquentes consistent en études dites préliminaires consistant en présence d'un nouveau médicament à le distribuer largement au tout venant des malades. On tente ainsi de dégager les indications et les contre-indications, les doses utilisables et les effets secondaires. Cette méthode peut a priori sembler insuffisante et elle a été en effet très largement critiquée. Il est indéniable, cependant qu'entre les mains de cliniciens expérimentés elle a pu donner des résultats qui ne sont pas tellement éloignés de ceux obtenus par des méthodes plus "scientifiques". Elle est surtout gênante pour celui qui compulse les travaux ainsi obtenus en ce qu'elle laisse dans l'ombre les critères diagnostiques de l'expérimentateur et que les critères de guérison paraissent également singulièrement subjectifs.

Pour essayer d'éliminer les actions extra-médicamenteuses telles que l'isolement, l'environnement, la psychothérapie, l'effet placebo, l'attitude même du médecin et du personnel infirmier qui attendent un certain résultat du médicament employé, se sont multipliées les études dites contrôlées qui par une méthode le plus souvent "double aveugle" utilisent des groupes contrôle auxquels sont donné du placebo (sous un conditionnement identique à celui du médicament). Mais cette méthode n'est pas non plus exempte de critiques. Indépendamment du fait qu'il est médicalement difficile de laisser certains malades, tels que des mélancoliques avec idées de suicide, 15 jours à un mois sans traitement, le plus difficile en la matière est d'obtenir des groupes homogènes. Nous avons ainsi lu un travail où en fin d'analyse devant des résultats manifestement discordants l'on déclarait que s'il en était ainsi, c'est que les groupes étaient hétérogènes, le groupe ayant montré le plus d'échecs comportant une majorité de schizophrènes et de déments séniles avec dépression. Il est évident qu'une telle étude n'a guère plus de signification qu'un essai clinique sans contrôle. Il

semble finalement que ces études contrôlées avec placebo soient plus utiles quand il s'agit de tranquillisants mineurs où effectivement l'effet placebo est important que pour des antidépresseurs où le pourcentage de réussite avoisine 60 % comme c'est le cas ici. Les essais les plus intéressants pour objectiver et quantifier l'action thérapeutique sont certainement ceux qui utilisent les méthodes psychométriques et des échelles quantitatives. En dehors des différents tests d'intelligence, de perception, les tests psychomoteurs, on a surtout utilisé des "échelles d'humeur". Echelle d'humeur de Clyde comportant en particulier une échelle de dépression de 59 items. Echelle de sentiments de Hildreth.

C'est l'échelle de Hamilton qui quantifie 17 symptômes clés de la dépression qui nous semble la plus facile à coter. Elle considère les traits suivants :

- Humeur déprimée
- Inhibition
- Travail et intérêt
- Culpabilité
- Suicide
- Anxiété psychique
- Anxiété somatique
- Hypocondrie
- Insomnie prédormitionnelle
- Insomnie dormitionnelle
- Insomnie postdormitionnelle
- Symptômes somatiques gastro-intestinaux
- Symptômes somatiques généraux
- Symptômes génitaux
- Perte de poids
- Agitation
- Perte de contrôle.

Il semble qu'avec une telle échelle, on ait effectivement rassemblé la plupart des symptômes de la dépression, qu'une certaine objectivité soit obtenue dans la cotation de la gravité de l'état dépressif et que de cette façon des groupes homogènes pourraient être établis.

DOSES THERAPEUTIQUES

L'amitriptyline est présentée sous forme de comprimés (à 25 mg et 10 mg) et de soluté injectable, ampoules à 2 ml contenant 10 mg d'amitriptyline par ml. Différentes techniques d'administration ont été préconisées.

En ce qui concerne la voie orale les différents auteurs arrivent à la conclusion qu'il est inutile de dépasser un maximum de 150 à 200 mg. Des doses supérieures jusqu'à 300 mg, 400 ou 500 mg ont été utilisées mais les résultats sont rarement meilleurs et le risque d'effets secondaires est accru. La majorité des travaux préconisent un début à 75 mg avec augmentation progressive jusqu'à 150 à 200 mg. Quand l'amélioration maxima est obtenue, la dose d'entretien doit ensuite être trouvée par baisse très progressive et se maintient en général à 75 ou 100 mg. La plupart des auteurs sont également d'accord sur le fait qu'un traitement d'entretien est nécessaire pendant plusieurs mois sinon la rechute survient dans un délai variable après l'arrêt thérapeutique, délai allant de quelques jours à quelques semaines. Cette rechute peut également survenir au moment de la baisse du traitement et nécessite donc une grande prudence dans l'établissement de la dose d'entretien nécessaire. Les rechutes par baisse du traitement ne s'avèrent en général pas résistantes à la reprise à des doses adéquates. La voie intramusculaire est également utilisée dans les formes plus sévères où un effet plus rapide est désiré.

Ici les doses préconisées sont très variables. Pour les uns, elle sont du même ordre que les doses orales, 100 à 150 mg par jour. Pour d'autres, 60 à 100 mg sont des doses suffisantes. La voie IM est généralement utilisée en début de traitement durant une semaine environ puis le relais est pris par la voie orale.

La voie i.v. est utilisée beaucoup plus rarement à des doses de 10 à 30 mg. Le maximum étant de 100 mg.

Les doses peuvent être réparties de façon régulière dans la journée et il n'est en général pas nécessaire de donner la dernière vers 16 ou 17 heures pour éviter l'insomnie qu'on a fréquemment notée avec d'autres thymoleptiques.

La plupart des auteurs recommandent chez les malades âgés des doses plus réduites, à 50 ou 75 mg, car comme nous le verrons plus loin, l'âge est un facteur important dans la survenue des troubles secondaires.

Certains auteurs ont également essayé d'utiliser l'amitriptyline en cures discontinues d'une semaine environ et auraient noté des améliorations survenant à l'arrêt du médicament. (Réf. 25)

A l'heure actuelle, il semble qu'on puisse utiliser le schéma suivant :

Début par voie intramusculaire :

3 ampoules à 20 mg le premier jour,
puis 6 ampoules pendant une semaine à 10 jours.

Relais par la voie orale à 150 ou 200 mg qu'on laisse jusqu'à l'effet maximum, en général 15 jours à 3 semaines. Puis baisse progressive à 75 ou 100 mg. A la sortie du service des doses de 50 à 75 mg doivent être données pendant plusieurs mois.

EFFETS SECONDAIRES (Réf. 20 - 46 - 54)

En ce qui concerne ces effets, il convient d'abord de noter qu'ils sont souvent bien difficiles à différencier des effets végétatifs du syndrome dépressif lui-même.

D'autre part, leur incidence est extrêmement variable d'une étude à une autre; il est probable que cette différence tient à l'insistance avec laquelle on les recherche et du fait qu'on attire ou non l'attention du malade sur leur existence.

Signalons qu'au point de vue tolérance

- par voie orale il n'y a pratiquement jamais d'intolérance digestive,

- par voie intramusculaire, on note très peu d'infiltrations douloureuses, qui sont régressives,
- par voie intraveineuse, des thrombophlébites ont été signalées, mais elles seraient évitables par dilution en sérum physiologique.

Donc dans l'ensemble bonne tolérance.

D'une façon générale, ces effets secondaires sont fonction de plusieurs variables.

L'âge est un facteur important : la fréquence et la sévérité des troubles augmentent chez les malades âgés.

La dose joue également et à partir de 200 mg les troubles deviennent très fréquents.

Et il est presque évident que le terrain psychique (tendance à l'hypocondrie) et l'aptitude générale aux désordres neuro-végétatifs est le facteur prédominant.

- Troubles végétatifs

Sont signalés le plus souvent :

sécheresse de la bouche (environ 60 % des cas)
sueurs
troubles de l'accommodation (24 %)
nausées - sensation de malaise
constipation (37 %)

Plus rarement :

palpitations, tachycardie, chute de TA ou au contraire hypertension,
oedèmes des membres inférieurs, troubles de la miction allant jusqu'à la rétention d'urine.

Très peu :

de phénomènes allergiques : dermatites, glossite.

NOMBRE DE MALADES

	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Sécheresse de la bouche																
nausées																
Constipation																
Lourdeur de la tête																
Céphalées																
Vertiges																
Troubles oculaires																
Tremblements musculaires																
Fatigue																
Œdème transitoire																
Troubles du sommeil																
Hypo TA orthostatique																
Troubles de la parole																
Tachycardie																
Légère inquiétude confusion																
Réactions fébriles																

Tableau donné par Jost et Weber
sur l'ensemble de 62 malades

POURCENTAGE

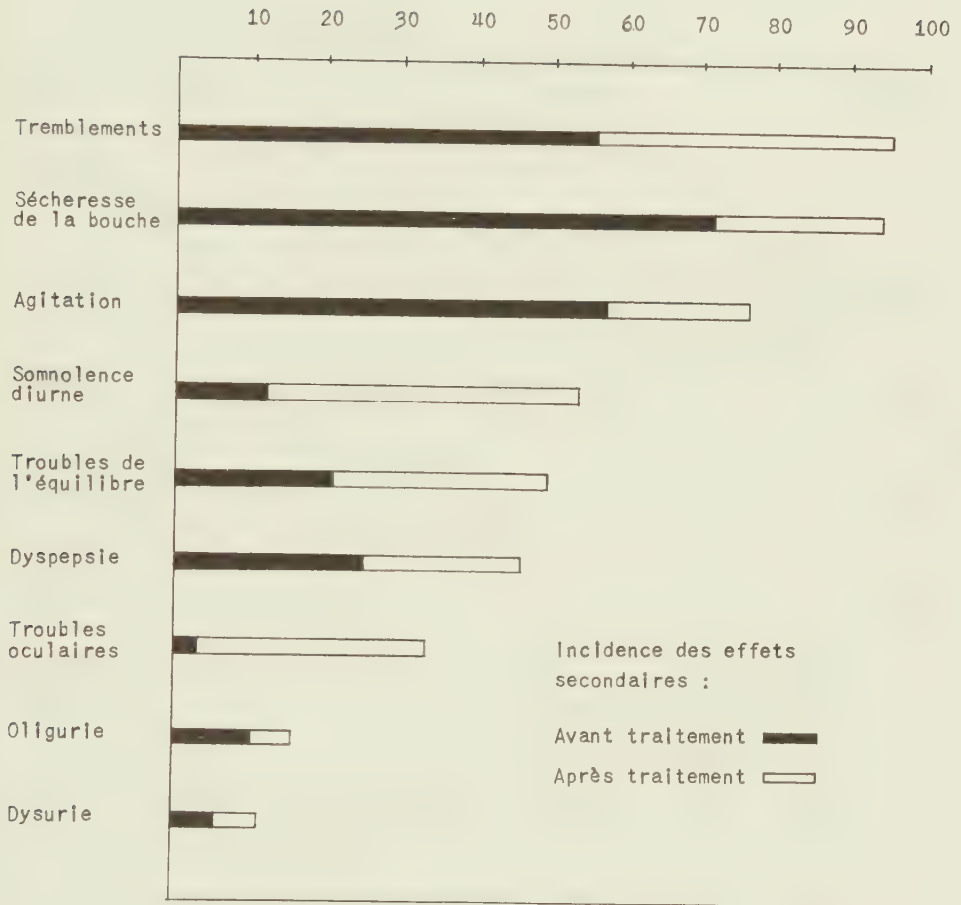
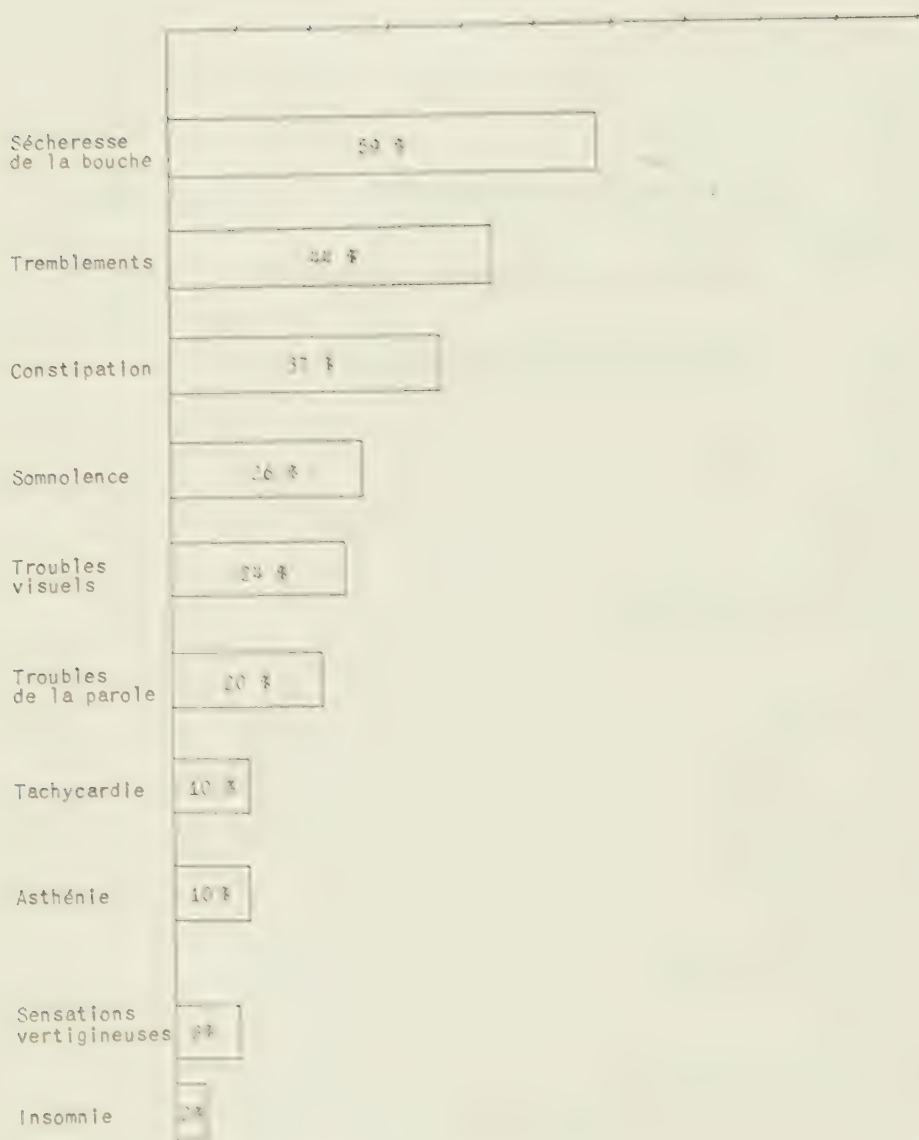


Tableau donné par Burt, Gordon, Holt et Horden
Incidence des effets secondaires

POURCENTAGE (obtenu sur 129 cas)



Résultats de notre étude clinique

On a signalé chez des malades bronchitiques chroniques des troubles dus à un épaississement des sécrétions donnant des toux d'irritation avec sensation d'étouffement.

Dans quelques cas la constipation devenait d'autant plus gênante qu'il y avait déjà tendance antérieurement à la constipation chronique, et allait jusqu'à l'ileus nécessitant l'intervention.

- Troubles neurologiques

Ce qui est le plus fréquemment signalé c'est le tremblement des extrémités : il s'agit d'un tremblement fin qui ne ressemble en rien au tremblement parkinsonnien. Il n'y a pratiquement jamais de signes parkinsonniens même à très hautes doses et à très long terme. Quelquefois mouvements de mastication, raideur, difficulté à la marche. Chez quelques malades, on a noté au début du traitement parentéral une certaine pauvreté de la mimique et une hypokinésie générale cédant en peu de jours.

On a également noté des céphalées ou des sensations de lourdeur de la tête. Signalons les troubles de l'élocution à type de bafouillage qui sont peut-être dus en partie à la sécheresse de la bouche mais qui comporte parfois une composante anarthrique. Il semble qu'ils surviennent plus fréquemment en coïncidence avec la somnolence. L'effet secondaire le plus intéressant est certainement la somnolence. Elle est très fréquente avec la voie parentérale et en début de traitement. En fait, cet effet secondaire loin d'être une gêne est un élément favorable du traitement chez des malades la plupart du temps insomniaques. Il semble que cet effet sédatif hypnotique s'épuise assez rapidement. Nous reparlerons plus loin des qualités particulières du sommeil induit par l'amitriptyline. Les crises convulsives sont d'une incidence rarissime. On a signalé parmi celles-ci l'incidence de crises de type morphéique.

- Troubles psychiatriques

Exceptionnellement recrudescence de l'anxiété.

Plus fréquemment tendance à l'hypomanie. Les virages maniaques authentiques sont assez exceptionnels mais on sait qu'ils sont l'apanage des antidépresseurs efficaces. L'une des complications les plus fréquemment signalées est l'apparition très rapidement en 2, 3 jours, parfois même au cours de l'injection intraveineuse elle-même, d'états confusionnels. Ces états cèdent rapidement à l'arrêt du traitement et à l'administration de chlorpromazine ou de chlórdiazépoxide. Parfois même la reprise ultérieure de l'amitriptyline était possible sans troubles et avec un bon effet thérapeutique. Ils surviendraient de préférence chez des malades âgés ou présentant des tares organiques : alcoolisme chronique ou artériosclérose. On signale assez fréquemment des sensations de fatigue.

Ainsi énumérés les effets secondaires pourraient paraître fréquents et importants. En fait, il n'en est rien, les complications graves sont exceptionnelles et les troubles végétatifs sont la plupart du temps très bien tolérés sans qu'il soit besoin d'arrêter le traitement. Très souvent ils sont transitoires, ne se rencontrant qu'en début de cure. On signale même que la réapparition de ces effets végétatifs au moment où l'on baisse la dose et à la fin de la cure permettrait de reconnaître le début d'une rechute.

- Effets biologiques

Les examens biologiques les plus divers ont été pratiqués de façon systématique chez la plupart des malades. Les modifications sont absentes ou non significatives.

Nucléations, formules sanguines sans changement

Taux de thrombocytes inchangés

Glycémie inchangée

Tests de l'activité rénale inchangés

Les quelques modifications ont porté sur :

Légère augmentation de la vitesse de sédimentation

Augmentation du rapport albumine globuline

Augmentation du taux des protides totaux

Augmentation du taux de cholestérol sans

modification du rapport E/T

Augmentation de la réaction de Kunkel (dans un cas jusqu'à 220 u.v.)

Egalement augmentation des phosphatases alcalines
Augmentation du taux d'urée.

Toutes ces modifications étaient transitoires
et finalement peu fréquentes.

CONSTATATIONS GENERALES SUR L'ACTION THERAPEUTIQUE DE L'AMITRIPTYLINE
--

Dans l'action thérapeutique de l'amitriptyline, on peut distinguer deux composantes, l'une sédatrice légèrement "anxiolytique", l'autre thymoanaleptique, ceci d'autant plus aisément que l'une précède l'autre en cours de traitement.

ACTION SEDATIVE

Elle est marquée par l'effet sur le sommeil. Non seulement il n'y a pratiquement jamais d'insomnie mais on a noté parmi les effets secondaires une légère somnolence diurne. D'autre part, le sommeil nocturne est également facilité. Chez les malades déprimés, où l'insomnie représente un symptôme quasi-constant, il est frappant de constater la reprise d'un sommeil normal très rapidement, parfois dès le premier jour, en général dès le deuxième ou troisième jour du traitement. Cet effet est plus net quand on emploie la voie parentérale. Parfois il est possible de supprimer complètement les hypnotiques habituels, d'autres fois on est amené à les diminuer considérablement.

Par ailleurs certains auteurs ont obtenu par voie intraveineuse à 20-30 mg ou IM à 100 mg un effet hypnotique immédiat et notent les caractéristiques du sommeil ainsi obtenu. Il est assez particulier en ce que le passage sommeil-veille est raccourci. Le réveil est

facile, rapide avec quelquefois même une impression d'hypervigilance. Et en l'absence de stimulation extérieurement, le rendormissement est également immédiat.

L'expérience faite dans des conditions parfaites de silence et de calme a montré qu'avec des doses de 100-150 mg en IM matin et soir, les malades dormaient presque tout le jour et toute la nuit. Cet effet sédatif s'épuise assez rapidement en 5, 6 jours environ.

L'effet "anxiolytique" proprement dit est discuté par les différents auteurs. Nous y reviendrons plus amplement. En tous cas tous les auteurs s'accordent à dire que l'amitriptyline contrairement à d'autres antidépresseurs n'est pas "anxiogène". On ne note jamais d'augmentation de l'agitation ni de bouffées anxieuses sous traitement.

ACTION THYMOANALEPTIQUE

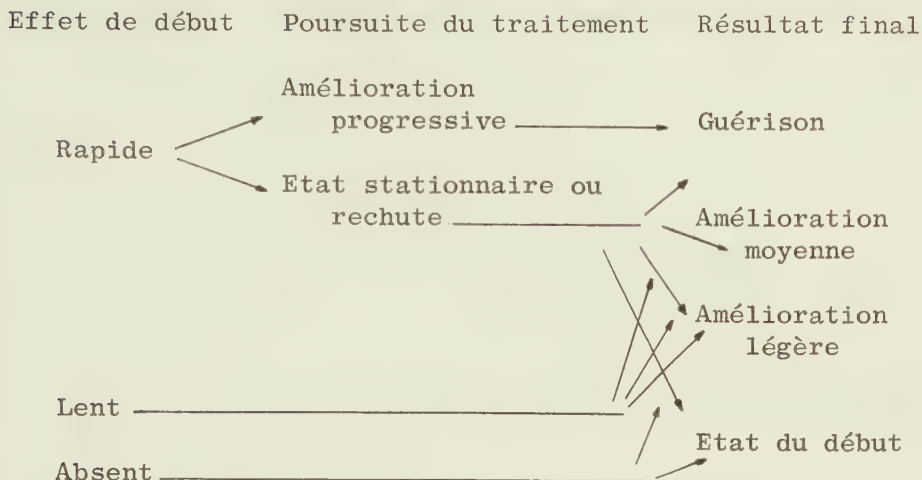
Elle se manifeste en général plus tard que l'action sédatrice. Dans les cas extrêmes, elle se note déjà vers le 3ème ou le 5ème jour mais elle est nette surtout en fin de la première semaine et deuxième semaine de traitement.

Il semble que l'on puisse très rapidement, à partir du 5ème jour, prévoir l'efficacité finale de la thérapeutique. En général, le résultat final est d'autant meilleur que le début de l'amélioration a été plus précoce et que les doses nécessaires pour l'obtenir ont été plus faibles.

La régression des symptômes dépressifs peut survenir d'une façon discontinue, avec dans une première phase une grande labilité d'humeur où les hauts et les bas se succèdent très rapidement.

Dans quelques cas, après un bon effet initial, l'état reste ensuite stationnaire ou s'aggrave, la poursuite du traitement peut cependant donner de bons résultats.

Les différents modes d'amélioration ont pu être schématisés de la façon suivante (Réf. 4) :



On note quelquefois des états euphoriques, hypomaniaques. Le virage à une manie vraie est par contre beaucoup plus rare et est l'apanage des formes maniaco-dépressives à phases courtes.

La plupart des auteurs soulignent que l'amitriptyline ne produit pas un raccourcissement de la phase dépressive. Il y a répression des symptômes cliniques mais dès qu'on arrête la thérapeutique l'évolution spontanée reprend, il y a démasquage des symptômes. C'est pourquoi ils insistent sur l'importance du traitement d'entretien qui doit respecter la durée habituelle des phases.

L'AMITRIPTYLINE DANS LES ETATS DEPRESSIFS

Notre étude portait nous le rappelons ici sur 129 cas. Les résultats globaux se répartissaient ainsi :

- 20 % de très bons résultats
- 40,4 % de bons résultats
- 24,8 % de résultats médiocres
- 14,8 % d'échecs.

ETUDE SELON LA NOSOLOGIE

Elle est extrêmement difficile. Les résultats des différents auteurs sont non seulement variables mais souvent contradictoires.

Nous avons tenté une élaboration statistique suivant ce critère mais il semble qu'une mise au point des indications de l'amitriptyline devrait plutôt se baser sur un critère symptomatologique, moins sujet à discussions.

Les statistiques les plus favorables donnent environ 70 % de résultats favorables dans les états dépressifs en général. Par contre si l'on tente une collection des différentes études dans la mesure où les critères diagnostiques et les critères d'action sont suffisamment proches, on obtient des chiffres qui sont tout de même nettement moins optimistes, bien qu'ils restent suffisamment éloquentes pour pouvoir considérer l'amitriptyline comme un excellent antidépresseur.

Nous n'avons pu dans cette étude selon la nosologie tenir compte que de 535 cas comprenant 207 cas de dépressions réactionnelles et névrotiques, 267 cas de dépressions endogènes et 61 dépressions d'involution. Nous avons classé les résultats selon une échelle en trois points avec les bons résultats comprenant guérisons

complètes et bonnes améliorations, résultats médiocres et échecs. Les pourcentages d'aggravation ont également été calculés mais ils sont beaucoup moins souvent signalés et sont la plupart du temps compris dans les échecs sans mention spéciale.

On obtient de cette façon les résultats suivants :

- Pour les dépressions endogènes 63 % de bons résultats
19,5 % de résultats
médiocres
17,5 % d'échecs.

Les aggravations ne sont signalées que sur 76 cas. Il y en a 7 soit 9 %.

- Dans les dépressions réactionnelles et névrotiques, on trouve 61,8 % de bons résultats
22,7 % de résultats médiocres
15,4 % d'échecs.

Les aggravations sont de 5 % environ. On en signale 4 sur 71 cas.

- Dans les dépressions d'involution qui sont considérées par certains auteurs comme les meilleures indications de l'amitriptyline les résultats globaux sont nettement moins bons. On trouve 50 % de bons résultats
16 % de résultats médiocres
34 % d'échecs.

Quant aux aggravations dans la mesure où l'on peut tenir compte d'un pourcentage obtenu sur un assez petit nombre de cas, 5 pour 34 cas, il est de 14 %.

Nous n'avons bien entendu tenu compte pour ces résultats que des études où l'amitriptyline était utilisée seule. (A l'exception de barbituriques au coucher).

Le fait que les meilleurs résultats soient obtenus dans les dépressions endogènes est évidemment un bon test d'efficacité d'un antidépresseur car il est difficile de se fier entièrement aux résultats obtenus dans les dépressions réactionnelles et névrotiques où les différents facteurs, tels que l'isolement, la psychothérapie, l'effet placebo de n'importe quel médicament jouent un rôle impossible à déterminer.

Quant aux résultats obtenus dans les dépressions atypiques, il est impossible d'en tirer des conclusions chiffrées valables. Ces cas sont trop peu nombreux et les effets sont trop disparates. Certains auteurs signalent cependant de bons résultats. Nous y reviendrons un peu plus loin.

Suivant cette optique nosologique, nous avons pu répartir nos cas de la façon suivante :

28 dépressions mélancoliques

64 dépressions névrotiques

14 dépressions schizophréniques.

L'amitriptyline ayant des résultats assez différents suivant les groupes, nous considérons comme très bons résultats les rémissions totales avec disparition de tous les symptômes dépressifs; comme bons résultats les améliorations marquées; comme résultats médiocres, les améliorations portant sur des symptômes isolés ou les améliorations passagères; comme échecs les résultats nuls ou les aggravations.

Les résultats s'établissent de la façon suivante :

Dépressions mélancoliques (28)	11	+++	39 %	81 %
	12	++	42 %	
	2	+	7 %	
	3	0	12 %	
Dépressions névrotiques (64)	9	+++	14 %	57 %
	28	++	43 %	
	16	+	25 %	
	11	0	18 %	

Dépressions schizophréniques (14)	0	+++	0 %
	4	++	28 %
	8	+	56 %
	2	0	16 %

Il est probable qu'en ce qui concerne les résultats dans les dépressions mélancoliques, il faille corriger le taux un peu optimiste en précisant qu'il s'agissait le plus souvent de mélancolies peu sévères ou prises dès le début de l'accès, les malades étant fréquemment suivis au dispensaire de façon régulière.

CAS N° 1 - Mélancolie

Simone D. âgée de 40 ans

Entrée dans le service le 21.12.62

Récidive mélancolique, après un intervalle libre de 9 ans.
Sentiment d'indignité, culpabilité, auto-accusations.
Idées de suicide avec deux tentatives médicamenteuses.
Inhibition, insomnie, anorexie.

Mise à l'amitriptyline le 22.12.62

Début à 60 mg par voie IM. Augmentation progressive à 120 mg.

Le 3.1.63 passage à la voie orale 150 mg

Dose progressivement dégressive à 75 mg

Résultats thérapeutiques

Sommeil normal dès le début du traitement.

4ème jour amélioration débutante.

6ème jour disparition des idées de suicide, des auto-accusations;

perplexité sur l'état antérieur;

persistance d'une légère inhibition, d'une légère anxiété.

10.1.63 Guérison de l'accès

12.1.63 Sortie

Revue en post-cure en mars 1963 après arrêt de l'amitriptyline. Semblait un peu moins bien.

Effets secondaires : somnolence le matin.

CAS N° 2 - Mélancolie

Antoinette T. âgée de 55 ans
Entrée dans le service le 27.11.62

Rechute mélancolique
Discrète note confusionnelle
Anxiété très importante
Idées d'incurabilité
Etat physique médiocre

Mise à l'amitriptyline le 28.11.62
Début à 100 mg par voie IM.
Baisse progressive à 80 mg puis 40 mg IM.
Relais progressif par la voie orale à 200 mg puis 150 mg.

Résultats thérapeutiques

Dès le 6ème jour amélioration notée sur le plan somatique,
communications verbales accrues.
L'amélioration se poursuit ensuite progressivement avec
maximum d'action au bout de trois semaines de traitement.
12.1.63 Guérison de l'accès - Sortie.

Effets secondaires : légère inversion de
l'humeur avec euphorie marquée.
Association médicamenteuse : en début de traitement
lévopromazine 25 mg IM.

CAS N° 3 - Dépression névrotique

Paulette B. âgée de 41 ans
Entrée dans le service le 4.12.63

Syndrome asthénique avec symptomatologie hystéro-hypo-
condriaque
Apragmatisme progressif - Incurie - Clausturation depuis
plusieurs mois dans une chambre à volets fumés. Gardait
le lit.
Phobies multiples : de la foule, du bruit.
Troubles respiratoires de type anxieux.
Angoisses
Irritabilité, susceptibilité.
- A l'examen d'entrée
Prédominance de l'asthénie
Anorexie avec amaigrissement

Insomnie - Cauchemars
Auto-accusation - Pas de douleur morale vraie
Pas d'idées de suicide

- Antécédents personnels
Tuberculose pulmonaire en 1953
Toxicomanie à la corydrane en 1957

- Antécédents familiaux
Un frère interné - convulsions infantiles - Dg non précisé,
une grand-tante psychotique.

Mise à l'amitriptyline le 4.7.63
Voie orale d'emblée 75 mg au début
Dose maxima 150 mg
Plateau à 125 mg
Association médicamenteuse : barbituriques au coucher.

Résultats thérapeutiques

Amélioration sensible vers le 15ème jour du traitement.
Reprise d'activité - Bon sommeil - Socialisation progressive.
Disparition de l'irritabilité et de l'agressivité revendiquante, mais persistance d'angoisses (d'où adjonction d'un tranquillisant).
Sortie le 6.8.63 - Très améliorée.

Effets secondaires : Sécheresse de la bouche.
Tremblements des extrémités.

CAS N° 4 - Dépression réactionnelle

Robert F. âgée de 34 ans
Entrée dans le service le 14.8.63

- Biographie du type personnalité psychopathique
Niveau intellectuel médiocre
Instabilité professionnelle
Instabilité affective
Mère de 6 enfants, tous en placement familial.
Depuis trois ans liaison avec un sujet déséquilibré psychique qui l'a abandonnée en mai.
Dépression réactionnelle à l'abandon
Début de la dépression en juillet
Une tentative de suicide médicamenteuse

- A l'examen d'entrée
Mauvais état somatique - Refus d'aliments
Asthénie
Insomnie
Inhibition - Pleurs
Pas de note anxieuse

Mise à l'amitriptyline le 14.8.63
Début par voie IM 60 mg
Au 10ème jour passage à la voie orale 150 mg

Résultats thérapeutiques

Amélioration notée dès le 6ème jour.
Le 3.9.63 (soit au 20ème jour) dit être très bien.
Bon appétit
Bon sommeil
Reprise de poids de 3,500 kg
Réclame sa sortie qui lui est accordée.

Effets secondaires : aucun.

CAS N° 5 - Névrose obsessionnelle

Madeleine C. âgée de 42 ans
Entrée dans le service le 18.10.62

Etat dépressif sur névrose obsessionnelle
Apragmatisme complet
Claustration
Anxiété importante
Anorexique

C.V. : Naissance normale

Fille unique

Elevée par ses parents - Bonne entente familiale

Mère faible - Père autoritaire

Bonne scolarité jusqu'à 18 ans. BEPC puis études
commerciales.

Premier mariage en 1940. Frigidité. Divorce en 1944.

Deuxième mariage en 1945

Naissance d'une fille en 1947

Actuellement travaille à mi-temps comme fleuriste.

- Antécédents somatiques

1947 : accouchement difficile (siège)

Arthrose cervicale - lombalgies

Ulcère gastrique

1957 : hospitalisée pour suspicion de SEP. Diagnostic non confirmé.

Troubles sensitifs généralisés

Hémiparésie gauche

- Histoire de la maladie

Début apparent en 1958 (à l'époque de la mort du père) : "Je passe ma vie dans l'angoisse. Coeur serré, gorge sèche; je guette les aboiements du chien. J'écoute jour et nuit. Je fais de la musique pour ne pas les entendre et en même temps je les guette".

Première hospitalisation en clinique en 1960 : cure de Nozinan - Tofranil - Electronarcoses.

Une psychothérapie de longue durée a été soldée par un échec.

Mise à l'amitriptyline le 19.10.62

Début à 80 mg IM + 50 mg per os

Puis passage à la voie orale 200 mg puis 150 mg.

Résultats thérapeutiques

Une amélioration ne commence à se dessiner que le 9.11.62 soit à la troisième semaine. Amélioration légère qui reste ensuite stationnaire.

Rechute en décembre : larmes. Humeur dépressive.

Note revendiquante - On signale une entreprise systématique de démoralisation des autres malades.

A noter cependant reprise de poids sensible. Passage de 46 à 54 kg.

Sortie le 5.1.63 - Très légère amélioration par rapport à l'entrée.

CAS N° 6 - Névrose obsessionnelle

Jean-Louis T. âgé de 30 ans

Entré dans le service le 12.4.63

Etat dépressif sur névrose obsessionnelle.

Culpabilité importante - Auto-accusations

Anxiété vive

Aboulie - Inhibition

Obsessions phobiques

Vérifications permanentes.

- Antécédents familiaux

Père : ferait des épisodes dépressifs.

Une soeur traitée pour état dépressif dès l'âge de 13 ans.

C.V. : Elevé par ses parents jusqu'à 26 ans

Aîné de 4 enfants. Il est le seul garçon

Scolarité jusqu'à 18 ans. Echec à la première partie du baccalauréat.

Bonne entente familiale - Mère faible - Père très autoritaire (à l'entrevue se montre réticent, dissimulateur, revendicateur).

Service militaire à 22 ans. (Au cours de ce service militaire, alors qu'il se trouve en Algérie, perd un chargeur, devient alors insomniaque, craint que ce chargeur ne tombe entre les mains du F.L.N. et que les blessures conséquentes puissent lui être imputées).

Jusqu'au mariage activité sexuelle réduite à la masturbation.

Mariage en 1959

Travaille à la voirie.

- Histoire de la maladie

Début brutal trois mois après le mariage alors que sa femme est enceinte. Résurgence de culpabilité à propos de l'incident du chargeur.

Episode transitoire cédant sans traitement

Rémission d'un an

Puis rechute identique. Cure ambulatoire de Tofranil pendant un mois sans succès. Hospitalisation en clinique: cure sismothérapique.

Mise à l'amitriptyline le 5.5.63

Début à 100 mg - Augmentation progressive à 300 mg.

Diminution progressive à 100 mg

Le 10ème jour du traitement régression de l'asthénie
de l'aboulie
de l'inhibition.

Persistance des obsessions phobiques et du comportement compulsif.

Le 16ème jour détente nette. Est souriant.

"Les obsessions ne durent pas, je les critique aussitôt".

Le 5.6.63

Amélioration très nette

Diminution de l'inhibition et de l'anxiété

Meilleur pragmatisme
Persistance des obsessions

Le 26.6.63 sortie - Amélioration satisfaisante.

ETUDE SELON LA SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes qui réagissent le mieux à l'amitriptyline sont dans l'ordre :

L'asthénie améliorée dans 88 % des cas environ

L'insomnie 85 %

La perte d'appétit 85 %

L'inhibition motrice 84 %

La dépression 75 %

Le désintérêt 75 %

L'inhibition psychique 72 %

L'agitation 72 %

Les symptômes somatiques 58 %

L'anxiété 50 %

Les idées délirantes 42 %

Dans l'ensemble insomnie, anxiété, douleur morale sont les premiers symptômes à disparaître. Tandis que les idées délirantes, de ruine, d'auto-accusation persistent plus longtemps, de même que les thèmes hypocondriaques.

Ceci est confirmé par la plupart des travaux qui donnent parmi les échecs les plus fréquents les mélancolies délirantes et les dépressions hypocondriaques. Il faut signaler que l'action "anxiolytique" est surtout marquée quand on emploie la voie parentérale. Le fait que l'anxiété soit soulagée dans 50 % des cas sans adjonction de neuroleptiques ou de tranquillisants est certainement un des traits les plus marquants de l'activité de l'amitriptyline et sa grande originalité.

Différentes études portent également sur le rôle du terrain antérieur de l'état dépressif en ce qui concerne les effets du traitement. Terrain organique tout d'abord et l'on souligne le fait que la plupart des aggravations du type confusionnel (il s'agit d'états confusionnels avec hallucinations reproduisant plus ou moins les phénomènes psychiques du delirium tremens, mais n'en présentant absolument pas les caractères somatiques) surviennent sur des terrains organiques déficitaires : alcooliques chroniques, vieillards, artérioscléreux cérébraux.

Il semble que de toute manière les états dépressifs survenant dans les intoxications éthyliques chroniques réagissent de façon très peu satisfaisante à l'amitriptyline.

Il n'en est pas de même pour les états dépressifs séniles et des artériopathiques où l'effet est très souvent favorable. Il convient donc d'utiliser ici l'amitriptyline à des doses beaucoup plus modérées qu'en pratique courante et même à ces doses, réduites aux alentours de 75 mg, il n'est pas exclu que des complications puissent survenir, la plupart du temps assez vite, dans les deux ou trois premiers jours d'utilisation. Ainsi que nous l'avons déjà précisé plus haut l'état confusionnel régresse en 24 à 48 heures après arrêt du traitement et mise aux neuroleptiques.

Terrain psychique ensuite. On souligne le fait que l'amitriptyline a des résultats d'autant plus favorables que la personnalité antérieure était bonne. Les échecs sont plus fréquents quand il y avait antérieurement des désordres grossiers de la personnalité, des manifestations récurrentes de mauvaise adaptation.

On a signalé également l'intérêt de l'amitriptyline dans le cas de dépression chez les jeunes adolescents. Il est difficile d'en tirer des conclusions certaines, étant donné que l'étude n'a porté que sur onze cas comprenant fatigue scolaire, anorexie mentale, cyclothymie précoce et dépressions réactionnelles survenant entre 11 et 17 ans. La tolérance médicamenteuse était excellente. On a noté six très bons résultats, trois résultats moyens et deux échecs (Réf. 37).

CAS N° 7 - Mélancolie délirante

Denise H. âgée de 42 ans

Entrée dans le service le 28.9.63

Début de la rechute trois semaines auparavant, par anxiété très importante.

Troubles du sommeil

Impression d'hostilité de l'entourage - Pense que l'on veut se débarrasser d'elle.

Autodépréciation

Céphalées

- A l'entrée

Inhibition anxieuse +++

Réponses lentes, pauvres, arrachées, interrompues par des soupirs aboutissant à un semi-mutisme.

Exprime essentiellement pantophobie et un vague sentiment d'influence.

- Histoire de la maladie

Premier accès en 1953

Deuxième accès en 1956

Puis les accès se rapprochent avec hospitalisations successives dans le service en novembre 1958, août 1959, novembre 1959, février 1960, décembre 1960.

Les diagnostics posés à chaque hospitalisation oscillent entre mélancolie délirante et bouffée délirante.

Mise à l'amitriptyline le 28.9.63

Début par voie orale 75 mg puis 150 mg

Adjonction de lévopromazine 100 mg

Résultats thérapeutiques

Amélioration spectaculaire

La malade analyse d'elle-même le mode d'amélioration. Dit avoir été améliorée beaucoup plus rapidement que lors des accès antérieurs.

L'inhibition a cédé 48 heures après le début du traitement.

Appétit revenu à la normale au bout de deux à trois jours.

Les "idées noires" ont disparu vers le 4ème-5ème jour.

Anxiété calmée parallèlement.

Cette amélioration est confirmée par le personnel infirmier qui dès le 30.9.63, soit au bout de 48 heures de traitement, la décrit comme détendue et souriante.

Effets secondaires : troubles de l'accommodation.

Sortie le 26.10.63 - Guérison de l'accès.

CAS N° 8 - Dépression anxieuse

Renée M. âgée de 29 ans

Entrée dans le service le 25.1.63

Début de l'accès il y a deux mois environ.

Anxiété prédominante - Peur de mourir.

Il s'y greffe des idées délirantes de persécution.

Culpabilité importante

Troubles du comportement : agressivité-fugue.

- A l'examen

Pleurs, gémissements, anxiété - Pantophobie.

- Antécédents personnels

En 1960 état dépressif post-puerpéral : angoisses intenses, peur de mourir allant jusqu'à la certitude délirante.

Mise à l'amitriptyline le 4.3.63

Début par voie orale à 75 mg.

Augmentation progressive à 150 mg.

Adjonction de lévopromazine 100 mg.

Ce traitement a été institué en raison de l'échec des thérapeutiques neuroleptiques isolées. Note de plus en plus dépressive avec expression d'idées de suicide.

Résultats thérapeutiques

Amélioration notée dès le 7ème jour du traitement. Se poursuit ensuite progressivement jusqu'à sédation complète des symptômes.

Sortie le 4.4.63 - Guérison de l'accès.

CAS N° 9 - Dépression hypocondriaque

Lucie L. âgée de 50 ans

Entrée dans le service le 18.5.63

Aggravation récente d'un état dépressif hypocondriaque traînant depuis 1959.

Humeur dépressive - Tristesse - Pleurs.

Apragmatisme complet - Agoraphobie - Phobie de l'eau.

Idees d'incurabilité

Culpabilité vague : dit gâcher la vie de son entourage.

Angoisses

Nausées - Anorexie

Insomnie rebelle

Idées hypocondriaques centrées sur la constipation.
Assure qu'elle est certaine de mourir d'occlusion intestinale aiguë.

C.V.: Mère décrite comme dure, très agressive, de structure obsessionnelle, décédée en 1933.

Père emporté, violent, décédé en 1944.

Mauvaise entente familiale, avec divorce des parents quand la malade avait 2 ans 1/2.

Un frère décédé à la naissance.

Deux soeurs

Vit avec la mère. A 17 ans va rejoindre le père.

Bonne scolarité (baccalauréat complet).

Premier mariage à 22 ans (1935), divorce en 1939.

Deuxième mariage en 1940, divorce en 1955.

Décès d'un enfant en 1944. Commence à l'époque à souffrir d'insomnie et d'asthénie.

Liaison depuis 1957.

- Antécédents somatiques

Cinq interventions pour prolapsus rectal.

- Histoire de la maladie

En 1953 lors du divorce dépression à prédominance asthénique.

En 1959 première hospitalisation dans le service.

Insomnie - Anorexie - Amaigrissement important - Angoisses - Vertiges - Syncopes.

Depuis, nombreux séjours en cliniques et maisons de santé.

Hospitalisations dans le service en 1961, 1962 et 1963 sans qu'il y ait jamais de rémission totale.

Mise à l'amitriptyline le 18.5.63

Voie orale au début à 75 mg.

Augmentation progressive jusqu'à 200 mg.

Devant le manque de résultats adjonction de la forme injectable 40 puis 80 mg le 24.5.63.

Résultats thérapeutiques

Début de l'amélioration le 12.6.63.

Passage par une phase d'hypomanie légère : logorrhée, euphorie.

Sortie le 19.6.63 - Très améliorée.

L'AMITRIPTYLINE DANS LES DEPRESSIONS CHRONIQUES (Réf. : 83-84-86)

Il s'agissait dans ces études de dépressions dont la durée variait de 1 à 44 ans et qui avaient résisté à tous les traitements antérieurs et en particulier à la sismothérapie.

Les études ont été contrôlées par l'emploi de placebo. On obtient 60,9 % de bons résultats

26,1 % de résultats médiocres

4,3 % d'échecs

8,7 % d'aggravations.

L'analyse portant sur les différents symptômes montre que dès la première semaine de traitement, il y a une amélioration portant sur les sentiments de dépression, l'inhibition et l'agitation. L'analyse des échecs montre qu'il s'agit de dépressions chez des schizophrènes ou des dépressions chez des déments séniles.

L'AMITRIPTYLINE DANS LES ETATS DEPRESSIFS ATYPIQUES (Réf. : 26)

Les résultats que nous donnons ici sont obtenus sur un très petit nombre de cas, leur valeur est donc certainement très discutable.

Il semble que le pourcentage de bons résultats soit légèrement inférieur à ceux obtenus dans les autres formes de dépression. Il est d'environ 55 %. Il faut d'ailleurs souligner que le pourcentage de résultats excellents, c'est-à-dire la disparition de tous les symptômes, permettant de parler de guérison ne représente que la moitié de ces bons résultats, ce qui est très nettement inférieur à ce qu'on trouve dans les autres cas. Les améliorations légères sont de 20,9 %. Les échecs de 24,1 %. Les auteurs signalent dans ces cas qu'il y a un bon effet sur l'inhibition psychique, intellectuelle ou psychomotrice; qu'il semble y avoir également une efficacité en ce qui concerne l'asthénie à condition que les doses employées ne soient pas trop fortes.

L'amitriptyline favorise la reprise de l'activité chez les déprimés inhibés avec une composante apragmatique plus ou moins marquée.

CAS N° 10 - Dépression schizophrénique

Renée H. âgée de 35 ans

Entrée dans le service le 7.3.63

Evolution d'une psychose dissociative depuis une dizaine d'années.

Début par une "dépression" après la naissance d'un deuxième enfant, avec hospitalisations en 1954, 1959, 1960.

- A l'examen

Semi-mutisme

Troubles du cours de la pensée : pensée floue.

Ambivalence

Automatisme mental - Syndrome d'influence.

Sentiment de dédoublement de la personnalité.

Perplexité anxieuse

L'évolution sous acépromazine est inchangée. On note :

Sentiments d'incurabilité

Idées obsédantes d'en finir, de faire du mal, etc.

Mise à l'amitriptyline le 2.4.63

En traitement d'appoint.

Début par voie orale à 100 mg.

Augmentation progressive jusqu'à 250 mg.

Diminution pour une dose d'entretien de 150 mg.

Résultats thérapeutiques

Le 22.4.63 (soit au 20ème jour du traitement par amitriptyline), légère amélioration subjective.

Cette amélioration se poursuit

Elle reste cependant apragmatique

Le contact est plus facile.

L'amitriptyline a également été utilisée en tant qu'antidépresseur dans certaines dépressions symptomatiques.

Dans les dépressions survenant lors des délires chroniques et comme correcteur des neuroleptiques, les résultats sont intéressants mais on souligne la possibilité de réactivations psychotiques.

Dans les dépressions des maladies de Parkinson, on a signalé une action sur l'akinésie.

A également été utilisée dans certaines affections organiques chroniques graves avec des effets favorables sur la réadaptation des malades avec possibilité d'utilisation maximale des ressources.

En médecine psychosomatique, l'utilisation s'est révélée intéressante comme anti-anxieux particulièrement en ce qui concerne les ulcus gastriques et les dermatoses.

UTILISATION DE L'AMITRIPTYLINE DANS LES ETATS SCHIZOPHRENIQUES

L'amitriptyline ne devrait être employée ici que comme adjuvant d'un traitement neuroleptique, dans l'espoir d'influer favorablement les composantes d'inhibition, d'apragmatisme et peut-être également l'anxiété. La possibilité de réactivation psychotique sous couverture neuroleptique est relativement réduite (ce qui n'est pas le cas quand l'amitriptyline est utilisée seule). Dans l'ensemble les résultats se sont avérés assez décevants mais il est certain que des études plus approfondies seraient nécessaires pour mieux pouvoir dégager les points d'action possibles de la thérapeutique.

Il faut distinguer, ici, les cas où s'ajoute des symptômes dépressifs à un tableau dissociatif, dans ces cas on obtient une bonne réduction de ces symptômes. L'amélioration survient en deux à quatre semaines dans une proportion de 50 % des cas environ.

Cependant même dans ces cas, on notait une amélioration du tableau spécifique des états schizophréniques, en ce que les aspects devenaient plus vécus, avec une qualité de chaleur nouvelle. La chute de l'inhibition dépressive pouvait alors expliquer la libération de symptômes schizophréniques tels qu'hallucinations ou tendances agressives.

Pöldinger donne le tableau suivant sur 50 cas de schizophrénies (Réf. 69)

Indications	Nbre de cas	Résultats				
		Très bons	Bons	Médio-cres	Nuls	Aggrava-tion
Schizophrénie chronique catatonique	26	0	6	4	12	4
Schizophrénie chronique agitée	8	1	4	2	0	1
Etat paranoïde et hallucinations	16	1	4	7	1	3
	50	2	14	13	13	8
		29 = 58 %			21 = 42 %	

Dans les états paranoïdes, il y a réactivation des expériences hallucinatoires.

Egalement possibilité de passage à un état confusionnel délirant.

Boitelle et Coll. (Réf. 14) ont également publié une étude avec 16 cas de schizophrénies. A côté de 8 échecs, soit 50 %, ce qui correspond en gros aux résultats précédents, il a noté les effets suivants :

Chez un malade évoluant depuis 20 ans, un mois et demi de traitement amenait une amélioration spectaculaire avec reprise de l'activité et revendication de sortie. Chez trois malades à côté d'un fond dissociatif persistant, on notait désinhibition et activité accrue. Chez deux malades, diminution de l'indifférence affective.

Dans deux cas, il y avait bien une action de la thérapeutique mais pas dans un sens favorable :

1 malade atone et indifférente devint agressive,

1 malade anxieuse vit son anxiété s'accroître.

D'autres études signalent l'amélioration des communications et la diminution des actes immotivés chez les malades autistiques.

L'action de l'amitriptyline dans les états schizophréniques peut donc se classer sous deux rubriques.

D'une part amélioration des symptômes dépressifs surajoutés. Cette amélioration prend place dans 50 % des cas environ.

D'autre part, une action beaucoup plus discutable et qu'il conviendrait d'approfondir sur des symptômes spécifiquement schizophréniques : inhibition, désintérêt, apragmatisme dans le sens d'une désinhibition, d'une reprise de l'activité et d'un meilleur contact avec le réel. Cette amélioration étant en fait une arme à double tranchant puisqu'elle serait susceptible d'expliquer les réactivations hallucinatoires et agressives.

L'AMITRIPTYLINE DANS LES EPILEPSIES
ET TROUBLES DU CARACTERE (Réf. 16)

Les améliorations sont notables d'une part sur les manifestations critiques, d'autre part sur les troubles du caractère.

Nous reportons ici les résultats du travail de Borenstein et Coll. qui semble être le seul à avoir utilisé l'amitriptyline dans ce type de troubles jusqu'à présent.

MANIFESTATIONS CRITIQUES

Sur 23 malades, il note dans 9 cas une diminution très nette des incidents critiques. Dans 10 cas, absence totale de crise durant toute la durée du traitement. Dans un cas aucune modification, aggravation dans trois cas dont deux cas d'augmentation de fréquence des crises et un état confusionnel. Ces cas d'aggravations correspondaient à un cas d'épilepsie avec arriération mentale, une épilepsie tardive et une épilepsie post-traumatique.

Donc amélioration des phénomènes critiques dans 19 cas sur 23, soit plus de 80 % des cas.

Le caractère des manifestations critiques n'est pas modifié. Dans certains cas, les manifestations convulsives disparaissent pour être remplacées par des absences et des équivalents psychomoteurs.

TROUBLES DU CARACTERE ET DU COMPORTEMENT

Les modifications se font sentir dès les premiers jours mais l'amélioration est surtout sensible vers le dixième jour.

La présentation s'améliore rapidement avec un regard plus direct, une élocution plus aisée et une

moindre bradypsychie mais surtout il y a stabilisation du caractère avec diminution de l'impulsivité et de l'agressivité. L'adaptation et la coopération deviennent plus satisfaisantes.

Cette amélioration a été nette et durable dans 14 cas. Partielle et transitoire dans 5 cas et nulle dans 3 cas. Une seule aggravation est notée sur ce plan. L'arrêt du traitement donnait retour à l'état antérieur. Donc amélioration des troubles du caractère dans 60 % des cas.

Cette amélioration concomitante des troubles du caractère et des manifestations critiques est d'autant plus intéressante qu'on connaît l'effet habituel des anti-comitiaux qui tout en améliorant les manifestations critiques semblent dans bien des cas, comme par un phénomène de balancement, aggraver du même coup les manifestations caractérielles.

Un essai a également été fait sur les troubles caractériels des débiles non épileptiques. Ils sont, semble-t-il, assez encourageants.

L'AMITRIPTYLINE COMME ANALYSEUR SYMPTOMATIQUE

Il ne s'agit pas ici d'un rôle thérapeutique mais d'un appoint diagnostique. Dans certains cas, devant un tableau mixte où les éléments dépressifs et délirants sont presque au même plan, il est difficile de poser d'emblée un diagnostic. S'agit-il d'une mélancolie délirante ou d'une bouffée délirante avec thèmes de culpabilité, ou même d'un délire chronique avec quelques éléments dépressifs. Dans ces cas, le fait d'utiliser un antidépresseur comme l'amitriptyline, sans avoir de rôle thérapeutique proprement dit, efface les éléments dépressifs et démasque les éléments psychotiques, permettant ensuite une thérapeutique mieux adaptée.

Nous donnons ici deux observations qui nous paraissent particulièrement significatives sur ce point. Signalons qu'il ne s'agit pas ici de réactivation psychotique, les éléments délirants existaient d'emblée mais noyés dans un tableau tel, qu'il était difficile d'établir un diagnostic.

CAS N° 11 - Episode psychotique

Renée P. âgée de 48 ans

Entrée dans le service le 25.7.63

Elle nous est adressée pour un syndrome dysthymique évoluant depuis quelques semaines. Le diagnostic posé est celui de mélancolie anxieuse.

On décrit un tableau comportant anxiété, subexcitation, humeur instable, propos puérils, sentiment d'anormalité, de changement, sentiment persécutif diffus.

- A l'examen

Thèmes de persécution

Mécanisme interprétatif avec interprétations tout au long de l'entretien.

Fond dépressif

Culpabilité sur des thèmes futiles

Idées d'incurabilité

Etat somatique médiocre

Anorexie (refus actif d'aliments)

Insomnie

Fond mental fruste

- Antécédents personnels

Etat maniaque post-puerpéral en 1937

Mise à l'amitriptyline le 30.7.63

60 mg IM et 75 mg per os

Ce traitement doit être interrompu dès le 31.7.63 car le fond dépressif ayant complètement disparu s'installe un état subconfusionnel avec persistance des interprétations sur des thèmes persécutifs.

Soliloquie continuelle

Refus de soins et d'aliments

Agitation psychomotrice

Incontinence d'urines

Mise alors à la chlorpromazine, amélioration progressive permettant sortie avec guérison complète le 31.8.63.
Vue en post-cure fin septembre et fin octobre, la guérison se maintient.

CAS N° 12 - Bouffée délirante

Cécile B. âgée de 25 ans
Entrée dans le service le 18.8.63

Se présente à l'entrée comme une mélancolie délirante.
Début à la suite d'un avortement provoqué.
Auto-accusations - Culpabilité sur le thème d'un adultère (réel) - Pleurs - Labilité de l'humeur.
Subconfusion - Perplexité.
Sentiment d'un châtiment mérité : "c'est la fin pour moi".
Automatisme mental fruste : a l'impression que tous les événements actuels lui ont été prédits.

Mise à l'amitriptyline le 21.8.63
Voie intramusculaire 60 mg puis par voie orale à 75 mg.
Est ensuite adressée en chirurgie pour curetage utérin.
Quand elle revient le 2 septembre : l'état dépressif a complètement disparu. Mais on note fuite des idées, manichéisme délirant, impression de fin du monde, activité interprétative mais également hallucinatoire.
Arrêt de l'amitriptyline le 2.9.63 et passage à la chlorpromazine amenant amélioration progressive jusqu'à la guérison de l'épisode.
Sortie le 31.10.63.

ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

- Avec les neuroleptiques

L'amitriptyline a été utilisée en association avec la plupart des neuroleptiques sans inconvénient et avec des résultats divers. Les divers travaux montrent que les associations les plus fréquemment employées sont celles

avec chlorpromazine, lévopromazine, fluphénazine. Elles sont utilisées en particulier dans les mélancolies délirantes, dans les états dépressifs avec très forte charge anxieuse et dans tous les délires chroniques où l'amitriptyline n'est utilisée qu'en appoint.

L'association amitriptyline et perphénazine (Réf. 86) a été également préconisée dans les états dépressifs avec anxiété en particulier dans les dépressions réactionnelles, involutives et névrotiques, avec nervosité et irritabilité. Elle pourrait être utile également dans les réactions anxieuses pures et certains états dissociatifs. Les doses les plus efficaces étaient de 12 à 16 mg de perphénazine associée à 76 ou 100 mg d'amitriptyline. Une étude faite sur 65 malades donne deux résultats excellents, 32 bons résultats, 14 résultats médiocres et 17 échecs, soit un pourcentage de 50 % de bons résultats. Etant donné le type de malades utilisés pour cet essai cette association peut donc être considérée comme valable.

- Avec les tranquillisants

L'amitriptyline a par ailleurs été utilisée en association avec les tranquillisants. Le plus souvent avec le chlórdiazépoxide, plus rarement (dans les dépressions agitées et atypiques) avec le thioxanthène.

- Association avec d'autres antidépresseurs

L'association avec l'imipramine a été utilisée sans inconvénient. Il semble que l'amitriptyline puisse même, quand elle montre peu d'effet thérapeutique elle-même, préparer le terrain à l'action de l'imipramine qui s'avère alors beaucoup plus rapide.

Quant à l'association avec les inhibiteurs de la monoamino-oxydase, elle est formellement déconseillée. D'une part, il ne semble pas y avoir de potentialisation des effets favorables, d'autre part, il y a potentialisation des effets secondaires. Et l'on a noté des collapsus mortels par utilisation simultanée.

L'utilisation des inhibiteurs de la MAO est possible après l'amitriptyline qui s'élimine rapidement. Mais le passage contraire des IMAO à l'amitriptyline ne doit se faire qu'en laissant un intervalle libre d'une semaine à 15 jours au moins.

Malgré cette incompatibilité reconnue par la majorité des auteurs, il a été tenté d'utiliser des cocktails antidépresseurs différents suivant les symptomatologies de la dépression. Une étude faite aux Pays-Bas par Vandierendonk (Réf. 89) dans ce sens prétend obtenir des taux de 80 % de guérison avec différents cocktails.

Dans la mélancolie agitée, il préconise une association de lévopromazine-thioxanthène et amitriptyline avec 80 % de bons résultats contre 33,3 % avec lévopromazine seule, 40 % avec thioxanthène seul et 60 % avec amitriptyline seule.

Dans la mélancolie simple, il utilise l'association thioxanthène, imipramine et amitriptyline avec 81 % de bons résultats contre 25 % avec thioxanthène, 62,5 % avec imipramine et 60 % avec amitriptyline.

Dans la mélancolie stuporeuse, l'association comprend : imipramine, amitriptyline et phénelzine avec 80 % de bons résultats contre 60 % avec amitriptyline, 66,6 % avec phénelzine et 75 % avec imipramine.

AMITRIPTYLINE ET SISMOTHERAPIE

Dans tous les cas où l'on a été contraint d'utiliser la sismothérapie en raison de l'échec total ou partiel de l'amitriptyline, on a constaté qu'elle avait cependant permis une économie d'électrochocs. Dans la majorité des cas, l'amélioration sous sismothérapie est plus rapide qu'avec la sismothérapie seule. Il suffit très souvent de deux ou trois électrochocs pour obtenir la guérison ou une bonne amélioration.

CAS N° 13 - Mélancolie

Angélique B. âgée de 34 ans

Entrée dans le service le 13.7.63

Etat dépressif traînant depuis juillet 1962 avec sensations de battements dans la tête.

Insomnie - Cauchemars

Asthénie - Désintérêt - Echecs de traitements ambulatoires successifs par iproniazine, lévopromazine et isocarboxazide.

- A l'entrée

Idées d'incurabilité

Auto-accusations - Culpabilité très importante

Idées de suicide

Pleurs - Anxiété

Désintérêt - Asthénie - Céphalées - Insomnie - Anorexie.

Quelques éléments un peu atypiques : "quand je me regarde dans une glace, je ne me reconnais plus".

Sentiment de "tête vide".

Le mari signale la possibilité d'une activité hallucinatoire (qui n'a jamais été vérifiée dans le service) et une indifférence progressive.

- Antécédents

1952 : Première grossesse avec vomissements très importants.

Anorexie

Appendicectomie

Puis découverte d'une tuberculose miliaire des deux sommets.

1958 : Accouchement de deux jumeaux, prématuré avec hémorragie.

Mise à l'amitriptyline le 12.8.63

Début par voie orale 75 mg.

Augmentation progressive jusqu'à 225 mg.

Une très légère amélioration se dessine après 10 jours de traitement environ. Ensuite l'état reste stationnaire.

Enfin, on note :

Céphalées persistantes : "tête vide".

Asthénie persistante

Anxiété surtout nette le matin. Les thèmes d'accusation de culpabilité et d'incurabilité persistent.

Reprise du sommeil, de l'appétit.

Intérêt accru

Sismothérapie entreprise le 3 septembre 1963 devant le peu d'amélioration.

Après trois électrochocs, amélioration très nette. On signale même une légère note hypomaniaque : rêves, euphorie, mais persistance des céphalées et de l'asthénie. Cette amélioration se maintient environ un mois et demi. Puis rechute à l'état de l'entrée. Mise à l'imipramine qui ne donne pas de résultats plus satisfaisants.

PLACE DE L'AMITRIPTYLINE PARMI LES ANTIDEPRESSEURS

Des études comparatives ont été faites avec différents antidépresseurs et dans l'ensemble on retrouve toujours pour l'amitriptyline une efficacité supérieure à celle des inhibiteurs de la monoamino-oxydase et plus ou moins proche de celle de l'imipramine.

Ayd (Réf. 7) donne le schéma suivant de l'activité comparée des différents produits aux doses suivantes:

amitriptyline	100-150 mg
phénelzine	40-60 mg
isocarboxazide	30 - 60 mg
imipramine	100-150 mg
niamide	100-150 mg

Pourcentage des guérisons		Pourcentage d'améliorations partielles	Pourcentage d'échecs	
	50 -			
	-	Amitriptyline-imipramine	50 -	
	40 -		-	Nialamide
Amitriptyline	-	Isocarboxazide-phénelzine	40 -	Phénelzine
	30 -	Nialamide	-	Isocarboxazide
Phénelzine	-		30 -	
Isocarboxazide	20 -		-	Imipramine
Imipramine	-		20 -	Amitriptyline
Nialamide	10 -		-	
	-		10 -	
	0 -		-	
			0 -	

Avec les mêmes produits, il compare également la fréquence des effets secondaires.

Effets secondaires	Ami triptyline %	Imi pramine %	Iso carboxazide %	Phénelzine %	Nialamide %
Céphalées	6	15	12	12	10
Vertiges	20	30	40	42	3
Troubles oculaires	20	20	26	20	2
Sécheresse de la bouche	60	42	36	40	4
Hypo TA posturale	0	2	8	6	2
Douleurs gastriques	4	8	14	18	2
Constipation	60	40	10	30	3
Troubles urinaires	0	2	3	0	2
Troubles sexuels	0	7	9	6	1
Impuissance	0	2	1	2	0
Faiblesse et fatigue	20	34	37	30	9
Oedème	0	0	4	2	1
Sueurs	16	33	9	12	4
Tremblements	6	9	0	0	0
Dermatites	0	2	1	0	0
Excitation motrice	0	1	0	2	0
Hépatomégalie	0	0	1	0	0
Insomnie	4	3	5	4	0
Diarrhée	0	2	2	0	1

Au terme de ces comparaisons, il apparaît donc nettement que c'est de l'imipramine que l'amitriptyline se rapproche le plus et la plupart des études comparatives ont effectivement consisté à comparer les deux produits. La plupart des auteurs s'accordent à trouver des résultats presque similaires et un spectre d'action pratiquement identique.

L'intérêt de l'amitriptyline par rapport à l'imipramine consiste essentiellement dans le fait qu'il y a moins d'effets secondaires et dans un effet sédatif; on souligne l'intérêt de l'amitriptyline dans les traitements ambulatoires car les malades l'acceptent plus facilement en raison de ces deux avantages. D'une façon générale, les traitements d'entretien paraissent également être mieux suivis, les malades ayant moins tendance à baisser d'eux-mêmes la dose ou à arrêter complètement le traitement. Les malades qui ont eu les deux traitements disent spontanément préférer l'amitriptyline. On souligne également que l'amitriptyline, quand elle agit, agit un peu plus vite que l'imipramine. C'est surtout le début de l'amélioration qui se fait sentir très rapidement dès les premiers jours du traitement et c'est probablement l'effet sédatif qui en est responsable.

Oltman et Coll. donnent le tableau suivant
(Réf. 62) :

	Amitriptyline				Imipramine			
	Total	+	-	% +	Total	+	-	% +
Dépression psychonévrotique	17	13	4	76	22	15	7	68
Dépression d'involution	9	6	3	67	9	5	4	56
Dépression MD	16	11	5	69	34	23	11	68
Dépression psychotique	5	4	1	80	14	13	1	93
Dépression sénile	3	2	1	67	1	1	0	100
	50	36	14	72	80	57	23	71

D'autres études ont essayé de différencier les effets de l'amitriptyline et de l'imipramine suivant le degré de sévérité et l'âge. Dans le groupe de malades âgés, atteints de dépression sévère, il semble que l'amitriptyline soit plus efficace que l'imipramine. Dès la première semaine de traitement, cette supériorité est significative en ce qui concerne l'insomnie.

Après un mois de traitement, l'amitriptyline est également significativement supérieure à l'imipramine pour l'amélioration des symptômes suivants : symptômes gastro-intestinaux, agitation, insomnie initiale et retardée. L'amélioration générale est également meilleure.

Par contre, dans le groupe des malades jeunes présentant une dépression sévère, l'imipramine dans la première semaine est supérieure à l'amitriptyline, ceci étant significatif pour les symptômes tels que l'hypochondrie, l'humeur dépressive, l'activité et l'intérêt.

L'amitriptyline reste cependant supérieure en ce qui concerne les différents types d'insomnie.

Cependant, au bout d'un mois de traitement dans ce groupe, il n'y a plus de différences significatives entre les deux médicaments.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

- Les états dépressifs

La mélancolie est certainement la meilleure indication de l'amitriptyline. C'est d'ailleurs d'une façon générale dans la mélancolie qu'on peut le mieux juger de l'efficacité d'un produit antidépresseur. Dans les mélancolies endogènes les indications recoupent celles de l'imipramine avec un pourcentage de résultats favorables à peu près identique. Il y a cependant une

différence qualitative du fait de l'action sédatrice permettant l'utilisation sans association d'un agent anti-anxieux du type lévopromazine dans les formes anxieuses.

Il en est de même pour la phase mélancolique des psychoses maniaco-dépressives avec une bien moindre fréquence des virages maniaques, l'inversion de l'humeur se limitant à une euphorie ou à un état hypomaniaque léger. (Signalons d'ailleurs à ce propos qu'on a noté des améliorations d'états maniaques avec l'amitriptyline).

Dans les dépressions involutives et séniles, les indications sont plus discutables. Nous avons vu que dans l'ensemble les résultats sont moins bons que dans les autres groupes. Ils sont cependant meilleurs que ceux de l'imipramine. C'est sur ce terrain que l'on observe le plus d'effets secondaires, ce qui oblige fréquemment à employer des doses réduites. Le risque d'états confusionnels s'y accroît également. Par ailleurs, ce sont parmi les dépressions involutives que l'on rencontre souvent les dépressions agitées et anxieuses qui bénéficient le mieux de l'action sédatrice de l'amitriptyline.

Dans les dépressions névrotiques et réactionnelles, il est difficile, comme nous l'avons vu, d'évaluer de façon précise ce qui revient à l'amitriptyline dans les résultats thérapeutiques. Cependant, elle semble favorable d'une part en raison de l'absence de réactivation de l'anxiété ou de l'action anti-anxieuse proprement dite, d'autre part du fait de la faible incidence des troubles secondaires.

Ce sont également ces deux raisons qui font l'intérêt de l'amitriptyline dans les cures ambulatoires et dans les cures d'entretien où le traitement est généralement bien accepté et relativement régulièrement suivi par les malades.

- En dehors des états dépressifs : les schizophrénies

L'amitriptyline y est utilisée avec deux intentions bien différentes. D'une part comme antidépresseur dans les états dépressifs atypiques et les manifestations dépressives secondaires des schizophrénies.

Dans ces cas l'amitriptyline agit favorablement sur l'inhibition psychique sans libération d'anxiété ou d'activité délirante.

Par contre, l'effet est beaucoup moins net quand on l'utilise comme "énergisant", dans les hébéphrénies ou schizophrénies simples.

Une indication originale est également l'épilepsie à la fois dans le traitement des manifestations critiques et des troubles du caractère.

Les contre-indications absolues sont le glaucome et l'existence de troubles urinaires (avec risques de rétention d'urine) du fait de l'action anticholinergique.

Les sujets artériopathiques cérébraux, les alcooliques chroniques où le risque d'états confusionnels est maximum.

Les vieillards ne constituent qu'une contre-indication relative à condition d'employer des doses modérées de l'ordre de 75 à 100 mg au maximum.

Dans les schizophrénies à forme paranoïde, l'amitriptyline ne doit être donnée que comme traitement d'appoint sous couverture neuroleptique suffisante. (Bien qu'on ait signalé une potentialisation des neuroleptiques avec possibilité de réduire leur dose et de ce fait diminuer des effets secondaires et favoriser la reprise du travail (Réf. 87).

CONCLUSIONS

A travers l'étude chimique, pharmacologique et clinique, il apparaît que, parmi les antidépresseurs courants, c'est certainement de l'imipramine que l'AMINO-TRIPTYLINE se rapproche le plus.

Mais à côté de l'action antidépressive, la pharmacologie a mis en évidence un effet sédatif particulier qui rapproche l'amitriptyline de la chlorpromazine. Alors que l'effet antidépresseur apparaît pour des doses relativement faibles, cet effet sédatif nécessite des doses élevées. Cette action sédative est environ quatre fois moindre que celle de la chlorpromazine, mais deux fois supérieure à celle de l'imipramine.

Ceci est retrouvé sur le plan clinique; se manifestant essentiellement par un effet hypnotique, l'absence de manifestations anxieuses secondaires, et même dans certains cas un effet sédatif de l'anxiété proprement dit. Peut-être pouvons-nous également attribuer à cette composante sédative le fait que les inversions d'humeur surviennent moins fréquemment et qu'elles ne se manifestent qu'exceptionnellement sous forme d'accès maniaques caractérisés.

De l'ensemble des travaux consultés et de notre propre étude, portant sur 129 cas, il nous semble pouvoir dégager les faits suivants :

L'amitriptyline est un antidépresseur efficace dans toutes les formes de dépression, mais essentiellement dans les mélancolies endogènes, ce qui constitue certainement le meilleur critère d'action d'un antidépresseur authentique. Sa tolérance est excellente. Les effets secondaires sont peu fréquents, et ceux qui surviennent le plus souvent, comme la sécheresse des muqueuses, le tremblement musculaire et la constipation, sont relativement anodins et peu intenses. La somnolence survenant fréquemment en début de traitement, peut dans certains cas jouer un rôle d'appoint, puisqu'il s'agit ici le plus souvent de malades insomniaques.

Le temps de latence d'action est court. Il est possible d'après la rapidité des effets initiaux, en particulier la sensation subjective de "mieux être" des malades, de préjuger dans une large mesure de l'efficacité finale du traitement.

L'effet sédatif permet d'employer l'amitriptyline dans les états dépressifs agités et anxieux.

On note donc dans l'ensemble une sécurité accrue dans le traitement des états dépressifs et la possibilité de cures ambulatoires et de traitement d'entretien prolongés.

Mais l'originalité majeure par rapport aux autres antidépresseurs, et en particulier de l'imipramine, originalité qui est certainement liée à l'effet sédatif, est un élargissement considérable de l'éventail des indications cliniques, permettant l'utilisation avec un minimum de risques d'activation, à la fois dans les états dépressifs survenant au cours des délires chroniques, et comme "énergisant" dans les états dissociatifs : schizophrénies simples, états hébéphréno-catatoniques. Par contre, il semble que l'amitriptyline n'ait pas d'action antipsychotique.

C'est également la sécurité apportée par l'absence de réactions psychotiques et anxieuses qui permet l'utilisation de l'aminotriptyline en tant qu'analyseur symptomatique.

L'effet sédatif, bien que cliniquement utilisable, ne constitue cependant qu'une composante secondaire par rapport à l'effet antidépresseur, et ne doit pas empêcher de considérer l'aminotriptyline comme un thymo-analeptique authentique.

Vu
Le Président de Thèse
Professeur J. DELAY

Vu
Le Doyen de la Faculté
G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAHAM G. et PANAYOTOPOULOS
Un nouveau psycholeptique, l'amitriptyline
(tryptisol), expériences cliniques.
Praxis 51 26 677-680 (1962)
- 2 - AIVAZIAN G.H.
Amitriptyline in the treatment of depressive
states.
Dis of Nerv. Syst. 23 7 (Juillet 1962)
- 3 - ALEXANDER L.
Objective evaluation of antidepressant therapy
by conditional reflex technique.
Dis of Nerv. Syst. 22 5 (Mai 1961)
- 4 - ARNOLD O.H. et FOITL G.
Die Behandlung der endogenen Depression mit
Amitriptyline.
Wien. Med. Wsch. 111 16 (1961)
- 5 - ARRIGO, COSI, SAVOLDI et TARTARA
Modificazioni indotte dalla amitriptyline sulla
attività elettrica cerebrale spontanea ed
evocata di coniglio non anestetizzato.
Boll. Soc. It. Biol. Sper. XXXVII 621 (1962)
- 6 - AYD F.J. Jr.
A critique of antidepressants
Dis of Nerv. Syst. 22 5 (1961)
- 7 - AYD F.J. Jr.
Amitriptyline (elavil) therapy for depressive
reactions. Psychosomatics 1 6 (Nov.-Dec. 1960)
- 8 - BARSA J.A. et SAUNDERS J.C.
Amitriptyline (elavil) a new antidepressant
Am. J. of Psychiatry 117 8 (Février 1961)

- 9 - BARWIG Maria, NOVOTNYS, PLAVEC J., STEINIGER Eva
"Über die Anwendung des Amitriptyline in der
Psychiatrie.
Wien. Med. Wsch. 74 8 (Février 1962)
- 10 - BENNET D.
Treatment of depressive states with amitriptyline.
Dis. of Nerv. Syst. 22 5 (1961)
- 11 - BENNET D.
Amitriptyline in depression
Lancet (10 Juin 1961)
- 12 - BESENDORF H., STEINER F.A. et HÜRLIMANN A.
Laroxyl, ein neues antidepressivum mit
sedierender Wirkung.
Schw. Med. Wsch. 92 9 p. 244-246 (1962)
- 13 - BIRKMAYER W., SEEMAN D.
Die Indikation von amitriptyline als
antidepressivum.
Wien. Med. Wsch. 111 32-33 (1961)
- 14 - BOITELLE C., BOITELLE-LENTULO, ROBERT Martine,
ROBERT, SEMPÉ, CHAZEAU
Intérêt du RO 4 1575 en psychiâtrie
Ann. Méd. Psych. 119 3 p. 544-546 (Oct. 1961)
- 15 - BORENSTEIN P., DABBAH M. et BLES G.
Etude clinique, biologique et électro-encépha-
lographique de l'amitriptyline (RO 4 1575)
dérivé des dibenzo-cyclo-heptadiène dans les
états dépressifs.
Ann. Méd. Psych. 119 p. 773-784 (Nov. 1961)
- 16 - BORENSTEIN P., DABBAH M., BLES G. et ROUSSEL
L'aminotriptyline dans les épilepsies. Etude
clinique et électro-encéphalographique.
Ann. Méd. Psych. 120 p. 153-167 (Janv. 1962)
- 17 - BRATLUND H., SAND, STROMGREN L.
Amitriptyline (Saroten) ein neues antidepressivum
"Ugeskr Laeg (Danemark) 123 p. 1267-1271 (1961)

- 18 - BURCHARD J.M.
Klinisch - Psychiatrische Erfahrungen mit
Tryptizol.
Nervenartz 33 7 (Juillet 1962)
- 19 - BRICK H., DOUB W.H. Jr., PERDUE W.C.
Effects of amitriptyline on depressive and
anxiety states in penitentiary inmates.
Dis of Nerv. Syst. 23 10 (Octobre 1962)
- 20 - BURT C.G., GORDON W.F., HOLT N.F. et HORDEN A.
Amitriptyline in depressive states : a controled
trial.
Journal of Mental Science 108 456 (Sept. 1962)
- 21 - CARES R.M., BUCKMAN C.
Comparative review of the structure and side-
effects of newer psychotropic agents.
Dis of Nerv. Syst. 24 4 (1963)
- 22 - CARUSO Madalena J., NOVAIS FILHO H., CASTRO MARTINO J.
Ensaio clinico com un novo antidepressivo
MK 230 (amitriptyline).
Hospital (Rio de Janeiro) 59 687-693 (1961)
- 23 - CHENG Sylvia et FOGEL E.J.
Trifluopérazine combined with amitriptyline in
paranoïd psychosis.
Am. J. of Psychiatry 119-8 p. 780 (Fév. 1963)
- 24 - CHRISTODOULO A.G.
Action de l'amitriptyline sur les divers états
dépressifs.
Thèse Paris 1963
- 25 - COSI V., PINELLI P.
Osservazioni cliniche sull'azione terapeutica
della amitriptyline.
Rivista di Patologia nervosa e mentale
LXXXIII 3 (Septembre 1962)
- 26 - DANON-BOILEAU, LAB, CACHELAN
L'amitriptyline dans les états dépressifs
atypiques.
Ann. Méd. Psych. 120 5 p. 740-745 (Déc. 1962)

- 27 - DIAMOND Seymour
Use of amitriptyline hydrochloride in general
practice.
The Illinois Med. Journal (Avril 1963)
- 28 - DORFMAN W.
A new parenteral antidepressant (Elavil)
Dis of Nerv. Syst. 22 3 (Mars 1961)
- 29 - DUNLOP E.
The treatment of depression in private practice.
Dis of Nerv. Syst. Suppl. 22 5 (Mai 1961)
- 30 - DUNLOP E.
The antidepressant qualities of Elavil.
Dis of Nerv. Syst. 22 4 (Avril 1961)
- 31 - EDELSTEIN E.L.
Amitriptyline therapy in depressive states
combined with anxiety.
Dis of Nerv. Syst. 23 11 (Novembre 1962)
- 32 - ETCHEPAREBORDA J.C. et MOSOVICH T.
Aplicaciones clinicas de la amitriptilina
MK 230.
Repercusiones electro-encefalograficas.
La Semana Medica An. LXIX n° 3653 Tome 120
n° 15 (Avril 1962)
- 33 - FAHY Thomas
A preliminary study of amitriptyline in the
treatment of depression.
The Am. J. of Psychiatry 119 2 (Août 1962)
- 34 - FREED Herbert
On the parenteral use of amitriptyline
(Elavil Merck).
A preliminary report.
Am. J. of Psychiatry 77 5 (Novembre 1960)
- 35 - FREED Herbert
Discussion of Dorfman's Paper
Dis of Nerv. Syst. Suppl. 22 5 (Mai 1961)

- 36 - GARRY J.W. et LEONARD T.J.
Trial of amitriptyline in chronic depression.
Brit. J. Psychiatry 109 54-55 (1963)
- 37 - GAYRAL M.L., STERN H., BARDIS C. et ROBERT P.
Traitement des états de dépression mentale par
l'amitriptyline (Laroxyl).
Ann. Méd. Psych. 1 3 (1963)
- 38 - GROSS H., KALTENBACH E.
Klinische Erfahrungen mit dem Dibenzocyclohep-
tadien derivat amitriptyline bei einem
psychiatrischen Krankengut.
Wien. Med. Wschr. 111 5 (1961)
- 39 - GSCHLACHT V.E.
Die Ambulante Behandlung depressiver Zustände
mit Laroxyl (Roche).
Praxis 5 1 25 657-660 (1962)
- 40 - HUTCHINSON J.T. et SMEDBERG D.
Treatment of depression : a comparative study
of ECT and 6 drugs.
Brit. J. Psych. 109 461 563-538 (Juil. 1963)
- 41 - HARRER G.
Beobachtungen über die Wirkung von amitriptyline
(Laroxyl Roche) bei depressivum Zustandsbildern.
Schw. Med. Wach. 92 8 246-250 (1962)
- 42 - HARDER A.
Einige Klinische Erfahrungen und Ueberlegungen
bei der Behandlung depressiver Zustandsbilder
mit Amitriptylin.
Praxis 51-40 100 7 1013 (1962)
- 43 - HERR Ferenc, STEWART Jane, CHAREST Marie-Paule
Tranquilizers and antidepressants : a pharma-
cological comparison.
Arch. Int. Pharmacodyn. CXXXIV 3-4 (1961)

- 44 - HOLLIDAY A.R., DEVERY W.I.
Effects of drugs on the performance of a task
by fatigued subjects.
Clin. Pharm. and Therapeutics 3 1
(Janvier-Février 1962)
- 45 - INGLIS J., JONES R.P., SLOANE R.B.
A psychiatric and psychological study of
amitriptyline (Elavil) as an antidepressant.
Can. Med. Ass. J. 88 (Avril 1963)
- 46 - JOST F. et WEBER E.
Kurz und Langzeit Behandlungen des depressiven
Syndrome mit Laroxyl (amitriptyline).
Praxis 51 25 650-656 (1962)
- 47 - KAMMERER TH, SINGER L., POIROT J.P.
L'amitriptyline dans les états dépressifs.
Ann. Méd. Psych. 1 3 (1963)
- 48 - KANE F.S. Jr., TAYLOR T.W.
A toxic reaction to combined Elavil librium
therapy.
Am. J. of Psych. 119 12 p. 1179 (Juin 1963)
- 49 - KARABANOW Oscar
Amitriptyline in depressive states.
Applied therapeutics 4 7 (Juillet 1962)
- 50 - KENNEDY R.E., MILLER
Amitriptyline - Perphenazine in the treatment
of schizophrenia
Am. Journal of Psych. 119 11 p. 1092
(Mai 1963)
- 51 - LAI G.
Premiers résultats d'un nouveau médicament
antidépresseur.
Psychiat. Neurol. 143 5 352-63 (1962)
- 52 - LAI G.
Stimulation et sédation dans le traitement des
états dépressifs.
Psychopharmacologia 4 3 206-220 (1963)

- 53 - LAI G.
 Modifications des afférences sensitivo-sensorielles lors du traitement aux thymoleptiques : considérations théoriques et perspectives pratiques.
 Journal Suisse de Médecine 93 9 p. 378
 (Mars 1963)
- 54 - LAMBERT P.A., CHARRIOT G., BROUSSE P., BECACHE A. et VERSMEE A.
 L'aminotriptyline dans le traitement des états dépressifs.
 Presse médicale 70-53 (1962)
- 55 - LAMBERT, CHARRIOT, VU DINH G. et VERSMEE
 A propos d'un nouvel antidépresseur le RO 4 1575.
 Journal de Médecine de Lyon 1008 (Avril 1962)
- 56 - LAMBERT, CHARRIOT, BROUSSE
 Un nouvel antidépresseur : l'aminotriptyline.
 Société Moreau de Tours 4 8 (1962)
- 57 - LANG et GERSHON
 Effects of psychoactive drugs on Yohimbine induced responses in conscious dogs : a proposed screening. Procedure for anti-anxiety Agents.
 Archiv. Int. Pharmacodyn. 142 3-4 (1963)
- 58 - LAUTER Hans
 Die Psychiatrische Pharmacotherapy und ihre Stellung in Behandlungsplan endogener Psychosen.
 Münch. Med. Wsch. 104 46 2236-2346 (1962)
- 59 - LEDOUX, SERRET et VERBAERE
 L'amitriptyline antidépresseur majeur.
 Semaine des Hôpitaux 39 1 (Janvier 1963)
- 60 - LODEON J. et GEISMANN P.
 Etude d'un nouveau thymoleptique (RO 4 1575) dans les états dépressifs.
 Ann. Méd. Psych. 121 1 (Juin 1963)

- 61 - MARTIN P. et GOFFAUX P.
 Evaluation clinique des propriétés psychotropes
 de l'amitriptyline.
 Acta neurologica et psychiatrica belgica 62-6
 640-650 (Juin 1962)
- 62 - OLTMAN Jane E. et FRIEDMAN Samuel
 Elavil in the treatment of affective disorders
 (and comparison with tofranil).
 Am. Journal of Psych. 118 6 (Décembre 1961)
- 63 - OSTFELD A.M.
 Effects of an antidepressant drug on tests of
 mood and perception.
 Dis of Nerv. Syst. Supp. 22 5 (Mai 1961)
- 64 - PARE C.M.B., REES L., SAINSBURG M.J.
 Differentiation of two genetically specific
 types of depression by the response to
 antidepressants.
 The Lancet (Decembre 1962)
- 65 - PLETSCHER A. et GEY K.F.
 Action of imipramine and amitriptyline on
 cerebral mono-amines as compared with
 chlorpromazine.
 Med. Exp. 6 3 165-168 (1962)
- 66 - PLUVINAGE
 Traitement des états dépressifs par l'Elavil.
 Entretiens de Bichat - volume "thérapeutique"
 (1962)
- 67 - POIROT J.P.
 Thèse - Strasbourg (1962)
- 68 - PÖLDINGER
 Vorwiegend antidepressiv wirkende Psychopharmaka
 bei psychiatrischer und internistischer Indikation.
 Helv. Med. Acta 28 572-575 (1961)
- 69 - PÖLDINGER
 Laroxyl (amitriptyline) Un thymoleptique avec une
 composante d'action neuroleptique.
 Nervenartz 34 2 p. 80 (Février 1963)

- 70 - PRESSMAN Maurie D., WEISS Lawrence B.
Experiences with Elavil : treatment of fifty-one cases of depression.
Am. J. of Psychiatry 118 74-75 (Juil. 1961)
- 71 - RASMUSSEN E.B. et KRISTJANSEN
ECG changes during amitriptyline treatment.
Am. Journal of Psychiatry 119 8 p. 781
(Février 1963)
- 72 - RAVN J., RUD
Bericht über einen Behandlungsversuch mit Saroten.
Ugeskr. Laeg (Danemark) 123 1271-1275 (1961)
- 73 - RATHBURN et SLATER
Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic activation.
Psychopharmacologica 4 2 114-125 (1962)
- 74 - ROBERT L.
Contribution clinique à l'étude d'un nouveau médicament antidépresseur le RO 4 1575.
Thèse Lyon (Mai 1962)
- 75 - ROBERT R.
L'amitriptyline (MK 230) sa place parmi les thérapeutiques des états dépressifs.
Entretiens de Bichat (1963)
- 76 - ROBERT R.
Place de l'amitriptyline parmi les antidépresseurs.
Sté française de Psycho-pharmacologie, séance du 11 Mars 1963.
- 77 - ROBERT R.
Notre expérience clinique de l'amitriptyline.
Semaine des Hôpitaux 39 54-55 (Sept. 1963)
- 78 - ROZENBAUM M. et GERSHON S.
Experiences with a new antidepressant amitriptyline.
Med. J. of Australia 321-325 (Mars 1962)

- 79 - RUIZ E.G., AGUILERA A.H., TAZZER A.N., FANDON E.E.,
 ARIAS y ARIAS D., ALVAREZ H.G.
 Efectividad terapeutica del clorhidrato de
 amitriptilina en les estados depressivos.
 Semana Medica de Mexico An. VIII Vol. XXXI
 n° 402 (1962)
- 80 - SAUNDERS J.C.
 Antidepressives : the pith of affective therapy.
 Dis of New Syst. Supp. 22 5 (Mai 1961)
- 81 - SEIGNEUR Christiane
 Essai thérapeutique d'un nouvel antidépresseur :
 l'amitriptyline (RO 4 1575) en clinique psychia-
 trique.
 Thèse Nancy (Juin 1962)
- 82 - SETTEL Edward
 Recognition and treatment of depression with
 amitriptyline.
 Clinical Medicine 8 10.
- 83 - SKARBEK A.
 Trial of amitriptyline in chronic depression.
 Dis of Nerv. Syst. 24 2 (1963)
- 84 - SKARBEK A. et SMEDBERG D.
 Amitriptyline : a controled trial in chronic
 depressive states.
 Journal of Mental Science 108 457
 (Novembre 1962)
- 85 - SLAVICH Antonio
 Sulle modalita di rizoluzione di alcune sindromi
 depressive trattate con un nuovo timoanalettico
 (RO 4 1575).
 Minerva medico giuliana 3 2 (1963)
- 86 - SMITH M.E.
 Perphenazine and amitriptyline as adjuncts to
 psychotherapy.
 Am. Journ. of Psych. 120 1 p. 75
 (Juillet 1963)

- 87 - TAUBER C.G.
L'amitriptyline dans le traitement des schizo-
phrénies. 60ème Congrès de Psychiatrie et de
Neurologie de langue française.
Presse médicale 70 42 1943 (6 Oct. 1962)
- 88 - THALMANN R.
Depressions Behandlung mit einem neuen
antidepressivum "Laroxyl" Roche.
Praxis 51 26 671-676 (1962)
- 89 - VANDIERENDONCK R.
Onderzoek naar de efficiëntie der diverse
antidepressive bij de endogene melancholien
in functie van het klinische beeld.
Acta Neur et Psych. Belgica 62 6 (Juin 1962)
- 90 - VIDAL M.G., VIDAL B., VALERY B.
Essais cliniques du RO 4 1575
Ann. Med. Psych. 120 3 615-619 (Mars 1962)
- 91 - VAISBERG Maurice, SAUNDERS J.C.
Amitriptyline in the treatment of depressive
states (A Pilot Study).
Dis of Nerv. Syst. 22 6 (1961)
- 92 - VERNIER V.G.
The pharmacology of antidepressant agents.
Dis of Nerv. Syst. Supp. Vol. 22 5 (Mai 1961)
- 93 - VERNIER V.G., HANSON H.M., STONE C.A.
Pharmacodynamics of amitriptyline
Psychosomatic medicine - Lea et Febiger éditeurs.
Philadelphie 1962 p. 683-690
- 94 - VERNIER V.G., ALLEVA FR, HANSON H.M. et STONE C.A.
Pharmacological actions of amitriptyline,
noramitriptyline and imipramine.
Fed. Proc. 21 419 (1962)
- 95 - VOLTERRA V.
Esperienze cliniche su un nuovo timolettico il
RO 4 1575.
G. Psych. Neur. 89 1293-1310 (1961)

- 96 - WEISS L.B. et PRESSMAN M.D.
A comparison of imipramine and amitriptyline
in the treatment of depression.
Psychosomatics 11 4 (Juillet-Août 1961)
- 97 - WEISS L.B.
Clinical use of amitriptyline
Psychosomatic Medicine - Lea et Febiger éditeurs.
Chap. 8 (1962)
- 98 - WINFIELD D.L., AIVAZIAN G.H.
Effect of amitriptyline on the EEG.
Dis of Nerv. Syst. 23 9 (Septembre 1962)
- 99 - ZELCER Isaac
La amitriptilina una terapeutica eficaz en la
pratica dermatologica.
El Dia Medico XXXIII 21 p. 42 (10 Avril 1961)
- 100 - ZETLER G.
Die anti kataleptische Wirksamkeit einiger
Antidepressiva (thymoleptica).
Arzn. Forsch. 13 2 (1963)
- 

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
Introduction	1
Etude chimique	3
Métabolisme	5
Toxicité	5
Etude pharmacologique	6
- Effets centraux	6
. Effets électro-encéphalographiques	6
. Effets sur le comportement	8
. Action anticonvulsivante	8
. Potentialisation barbiturique	9
. Action sur la sérotonine cérébrale	9
. Effets stimulants	9
. Antagonisme vis-à-vis du RO 4 1284	9
. Activité anticataleptique	10
- Effets périphériques	11
. Action anticholinergique	11
. Action antihistaminique	11
. Action antisérotonine et antiadrénergique	12
. Action cardio-vasculaire	13
. Effets gastro-intestinaux	13
- Antagonisme vis-à-vis de la yohimbine	14
- Hypothèses sur le mode d'action	15
Etudes expérimentales chez l'homme	16
- Action sur l'électro-encéphalogramme chez l'homme	16
- Effet sur le réflexe conditionné chez l'homme	17
- Effet sur les performances des sujets fatigués	18
Etudes cliniques	19
- Techniques d'études	19
- Doses thérapeutiques	21

	<u>Pages</u>
- Effets secondaires	22
. Troubles végétatifs	23
. Troubles neurologiques	27
. Troubles psychiatriques	27
. Effets biologiques	28
Constatations générales sur l'action thérapeutique de l'amitriptyline	29
- Action sédatrice	29
- Action thymoanaleptique	30
L'amitriptyline dans les états dépressifs	32
- Etude selon la nosologie	32
- Etude selon la symptomatologie	41
- Rôle du terrain sur les effets thérapeutiques	42
. Terrain organique	42
. Terrain psychique	42
- L'amitriptyline dans les dépressions chroniques	46
- L'amitriptyline dans les états dépressifs atypiques	46
- Dépressions symptomatiques	47
Utilisation de l'amitriptyline dans les états schizophréniques	48
L'amitriptyline dans les épilepsies et troubles du caractère	51
- Manifestations critiques	51
- Troubles du caractère et du comportement	51
L'amitriptyline comme analyseur symptomatique	52
Associations médicamenteuses	54
Amitriptyline et sismothérapie	56
Place de l'amitriptyline parmi les antidépresseurs	58
Indications et contre-indications	61
Conclusions	64
Bibliographie	66

